

**BJ**

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(1) N° de publication :

(A n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction).

**2 329 275**

A1

**DEMANDE  
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

**N° 76 32136**

(54) Triazoles substitués.

(61) Classification internationale (Int. Cl.<sup>2</sup>). A 61 K 31/41; C 07 D 249/00.

(22) Date de dépôt ..... 25 octobre 1976, à 16 h 21 mn.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : *Demande de brevet déposée aux Etats-Unis d'Amérique le 28 octobre 1975, n. 626.140 aux noms de Alfred David Miller, Bipin B. Chaudhari et Robert K. Kubena.*

(41) Date de la mise à la disposition du public de la demande ..... B.O.P.I. — «Listes» n. 21 du 27-5-1977.

(71) Déposant : Société dite : ICI UNITED STATES INC., résidant aux Etats-Unis d'Amérique.

(72) Invention de :

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Simonnot, Rinuy, Santarelli.

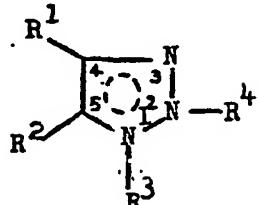
D

Vente des fascicules à l'IMPRIMERIE NATIONALE, 27, rue de la Convention — 75732 PARIS CEDEX 15

La présente invention se rapporte à des 1,2,3-triazoles ayant un pouvoir tranquillisant.

L'invention a pour objet un triazole de formule:

5



I

10

où R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> indépendamment sont choisis parmi l'atome d'hydrogène et les radicaux carboxyle, phényle, alkyle de 1 à 4 atomes de carbone, amino, 1-pipéridinocarbonyle et hydroxyalkyle de 1 à 4 atomes de carbone ou bien R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> représentent ensemble un radical 1,3-butadiényle de manière à former un cycle benzénique avec les deux atomes de carbone du cycle de triazole auxquels ils sont unis, l'un des symboles R<sup>3</sup> et R<sup>4</sup> en association avec le cercle en pointillés représente deux doubles liaisons, étant entendu que

- (a) lorsque R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> représentent des atomes d'hydrogène,
- 20 R<sup>3</sup> représente un radical choisi parmi les radicaux alkyle de 4 à 6 atomes de carbone; phénylalkyle de 8 à 12 atomes de carbone dont le radical alkyle est en chaîne droite; phénylalkyle de 8 à 12 atomes de carbone dont le radical alkyle est en chaîne ramifiée; phénylalkyle de 7 à 12 atomes de carbone dont le cycle phénylique porte 2, 3 ou 4 atomes d'halogène; phénylalkyle de 8 à 12 atomes de carbone dont le cycle phénylique porte 5 atomes d'halogène; naphtylalkyle de 11 à 16 atomes de carbone dont le cycle naphtylique porte 1 atome d'halogène; phénylalkyle de 7 à 12 atomes de carbone qui porte 1 atome d'halogène en ortho ou méta; phénylalkyle de 30 8 à 12 atomes de carbone qui porte un atome d'halogène en para; phénylalkyle de 7 à 12 atomes de carbone dont le cycle phénylique porte 1, 2 ou 3 radicaux alkyle de 1 à 4 atomes de carbone; phénylalkyle dont le radical alkyle compte 1 à 6 atomes de carbone et qui porte un radical alkoxy de 1 à 4 atomes de carbone en ortho ou méta; phénylalkyle de 7 à 12 atomes de carbone dont le cycle phénylique porte 1, 2 ou 3 radicaux halogénoalkyle de 1 à 4 atomes de carbone comptant 1 à 5 atomes d'halogène; alkyle de 1 à 6 atomes de carbone portant un radical cycloalkyle de 3 à 8 atomes de carbone; benzoylalkyle de 8 à 13 atomes de carbone portant 1, 40 2 ou 3 atomes d'halogène; thiénylalkyle de 5 à 10 atomes de carbo-

ne; phénylalkyle de 7 à 12 atomes de carbone dont le cycle phénylique porte un radical cyano; phénylalkyle de 7 à 12 atomes de carbone dont le cycle phénylique porte un radical nitro; benzhydryle dont le cycle phénylique porte 1 à 6 atomes d'halogène; cinnamyle dont le cycle phénylique porte 1, 2 ou 3 atomes d'halogène;

5 phénylalkyle de 7 à 12 atomes de carbone dont le cycle phénylique porte 1, 2 ou 3 radicaux alkoxy carbonyle de 1 à 4 atomes de carbone; quinoléylalkyle de 10 à 15 atomes de carbone; phénylalkyle de 7 à 12 atomes de carbone dont le cycle phénylique porte 1, 2 ou 3 radicaux hydroxyle; phénylalkényle de 8 à 12 atomes de carbone; 3-indole alkyle de 9 à 14 atomes de carbone; phénylalkyle de 7 à 12 atomes de carbone dont le cycle phénylique porte 1, 2 ou 3 radicaux amino; phénylalkoxy de 7 à 12 atomes de carbone dont le cycle phénylique porte 1, 2 ou 3 atomes d'halogène; chlorophénoxyalkyle

10 de 7 à 12 atomes de carbone; chlorohydroxyphénylalkyle de 7 à 12 atomes de carbone; phénoxy portant 1, 2 ou 3 atomes d'halogène; benzoyle portant 1, 2 ou 3 atomes d'halogène et phénylalkyle de 7 à 12 atomes de carbone dont le radical alkyle porte 1, 2 ou 3 radicaux hydroxyle;

15 20 . (b) lorsque R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> représentent des atomes d'hydrogène, R<sup>4</sup> représente un radical choisi parmi les radicaux phénylalkyle de 7 à 12 atomes de carbone, phénylalkyle de 7 à 12 atomes de carbone qui porte 1 atome d'halogène en ortho; phényllalkyle de 7 à 12 atomes de carbone qui porte 1 atome de chlore en méta; phénylalkyle

25 de 7 à 12 atomes de carbone qui porte 1 atome de brome en para; phénylalkyle de 7 à 12 atomes de carbone dont le cycle phénylique porte 2 ou 3 atomes d'halogène; phénylalkyle de 7 à 12 atomes de carbone dont le cycle phénylique porte 1 radical alkyle de 1 à 4 atomes de carbone monohalogéné, dihalogéné ou trihalogéné; phényl-

30 alkyle de 7 à 12 atomes de carbone dont le cycle phénylique porte 1, 2 ou 3 radicaux alkyle de 1 à 4 atomes de carbone; pyridylalkyle de 6 à 9 atomes de carbone et benzoylalkyle de 8 à 13 atomes de carbone dont le cycle phénylique porte 1, 2 ou 3 atomes d'halogène;

35 35 (c) lorsque R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> sont choisis indépendamment parmi l'atome d'hydrogène et les radicaux carboxyle, phényle, alkyle de 1 à 4 atomes de carbone, amino, 1-pipéridinocarbonyle et hydroxy-alkyle de 1 à 4 atomes de carbone, pour autant qu'au moins l'un des symboles R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> ne représente pas l'atome d'hydrogène, R<sup>3</sup>

40 représente un radical choisi parmi les radicaux alkyle de 6 atomes

de carbone; phénylalkyle de 8 à 12 atomes de carbone dont le radical alkyle est ramifié; phénylalkyle de 7 à 12 atomes de carbone dont le cycle phénylique porte 1, 2 ou 3 atomes d'halogène et phénylalkyle de 7 à 10 atomes de carbone dont le cycle phénylique porte 1, 2 ou 3 radicaux halogénoalkyle de 1 à 4 atomes de carbone comptant 1 à 5 atomes d'halogène;

5 (d) lorsque R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> représentent ensemble un radical 1,3-butadiényle, l'un des symboles R<sup>3</sup> et R<sup>4</sup> représente un radical choisi parmi les radicaux phénylalkyle de 8 à 10 atomes de carbone et phénylalkyle de 7 à 10 atomes de carbone dont le cycle phénylique porte 2, 3 ou 4 atomes d'halogène.

Il convient de noter que le composé de formule I peut contenir au moins un atome de carbone asymétrique, en particulier lorsqu'un radical alkyle dans les radicaux représentés par R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> et R<sup>4</sup> est ramifié. Le racémique d'un tel composé peut donc être dédoublé en deux formes optiquement actives. La présente invention se rapporte aux composés de formule I tant sous forme de racémique que sous l'une quelconque des formes énantiomères optiquement actives qui manifestent les propriétés utiles du composé de l'invention comme défini ci-après, le dédoublement d'un racémique en ses isomères optiquement actifs et la détermination des propriétés biologiques étant réalisés de la manière habituelle.

Il convient par ailleurs de noter que, dans la formule I ci-dessus, lorsque R<sup>3</sup> représente un substituant qui satisfait donc toutes les valences de l'atome d'azote auquel il est uni, les deux doubles liaisons sont disposées de manière que l'une se trouve entre les positions 2 et 3 et l'autre entre les positions 4 et 5. Lorsque, d'autre part, R<sup>4</sup> représente un substituant, les doubles liaisons se trouvent entre les positions 1 et 5 et 3 et 4.

30 À propos du groupe (a) ci-dessus, des significations particulières pour R<sup>3</sup> sont les radicaux hexyle, phénéthyle, phénylpropyle, 1-phénéthyle, dichlorobenzyle, trichlorobenzyle, 1-(dichlorophényl)éthyle, chloronaphtylméthyle, 1-(2-chlorophényl)éthyle, 2-iodobenzyle, 2-fluorobenzyle, 3-chlorobenzyle, 2-chlorobenzyle, 35 3-fluorobenzyle, 2-bromobenzyle, (2-chlorophényl)propyle; (2-chlorophényl)pentyle, 3-bromobenzyle, 1-(2-chlorophényl)propyle, 1-(2-fluorophényl)éthyle, 1-(2-bromophényl)éthyle, 1-(2-chlorophényl)-2-méthylpropyle, 1-(4-chlorophényl)éthyle, néthylbenzyle, 2-méthoxybenzyle, trifluorométhylbenzyle, 1-(trifluorométhylphényl)éthyle, 40 cyclohexylméthyle, fluorobenzoylméthyle, fluorobenzoyléthyle,

thiénylméthyle, cyanobenzyle, nitrobenzyle, chlorobenzhydryle, chlorocinnamyle, méthoxycarbonylbenzyle, quinoléylméthyle, hydroxybenzyle, 3-phénylprop-2-ényle, 3-indolyléthyle, aminobenzyle, chlorobenzylloxy, chlorophénoxyéthyle, chlorohydroxybenzyle, chlorophénoxy, fluorobenzoyle, chlorobenzoyle et 1-hydroxy-1-phénéthyle.

A propos du groupe (b) ci-dessus, des significations particulières pour R<sup>4</sup> sont les radicaux phénéthyle, 2-fluorobenzyle, 2-bromobenzyle, 2-chlorobenzyle, 3-chlorobenzyle, 4-bromobenzyle, dichlorobenzyle, trifluorométhylbenzyle, méthylbenzyle, pyridylméthyle, fluorobenzoyléthyle et fluorobenzoylméthyle.

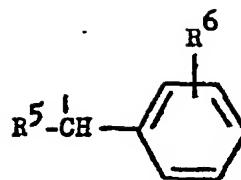
A propos du groupe (c) ci-dessus, des significations particulières pour R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> sont l'atome d'hydrogène et les radicaux carboxyle, phényle, méthyle, éthyle, amino, 1-pipéridinocarbonyle et hydroxyméthyle, cependant que des significations particulières pour R<sup>3</sup> sont les radicaux hexyle, phénéthyle, dichlorobenzyle, chlorobenzyle, 1-(chlorophényl)éthyle, 1-(fluorophényl)éthyle et trifluorobenzyle.

A propos du groupe (d) ci-dessus, des significations particulières pour R<sup>3</sup> ou R<sup>4</sup> sont les radicaux phénéthyle, phénylpropyle et dichlorobenzyle.

Un groupe particulier de composés comprend ceux du groupe (a) ci-dessus dans la formule desquels R<sup>3</sup> représente un radical phénylalkényle de 8 à 12 atomes de carbone, 3-indolalkyle de 9 à 14 atomes de carbone, phénylalkyle de 7 à 12 atomes de carbone dont le cycle phénylique porte 1, 2 ou 3 radicaux amino, phénylalkoxy de 7 à 12 atomes de carbone dont le cycle phénylique porte 1, 2 ou 3 atomes d'halogène, phénoxy portant 1, 2 ou 3 atomes d'halogène et benzoyle portant 1, 2 ou 3 atomes d'halogène et les composés du groupe (c) ci-dessus dans la formule desquels au moins l'un des symboles R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> représente un radical aminc ou 1-pipéridinocarbonyle.

Un groupe de composés préférés comprend les composés dans la formule desquels R<sup>4</sup>, en association avec le cercle en pointillés, représente deux doubles liaisons, R<sup>1</sup> représente un atome d'hydrogène et R<sup>2</sup> représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle.

Un groupe de composés particulièrement préférés comprend les composés dans la formule desquels R<sup>4</sup>, en association avec le cercle en pointillés, représente deux doubles liaisons, R<sup>1</sup> représente un atome d'hydrogène, R<sup>2</sup> représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle et R<sup>3</sup> représente un radical de formule:



5

où R<sup>5</sup> représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, éthyle ou isopropyle et R<sup>6</sup> représente l'atome de chlore en 2, 1 atome de brome en 2, 1 atome de brome en 3, 1 atome de chlore en 4, 2 atomes de chlore en 2 et 3, 2 atomes de chlore en 2 et 5 ou 10 2 atomes de chlore en 2 et 6, à l'exclusion du 1-(4-chlorobenzyl)-1H-1,2,3-triazole.

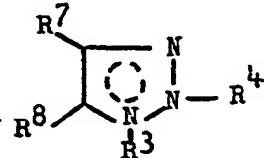
Des composés particuliers de l'invention sont cités dans les exemples.

Des composés préférés de l'invention sont le 1-(2-chlorobenzyl)-1H-1,2,3-triazole, le 1-l-(2-chlorophényle)propyl-1H-1,2,3-triazole, le 1-(3-bromobenzyl)-1H-1,2,3-triazole, le 1-(2,4-dichlorobenzyl)-1H-1,2,3-triazole, le 1-(2-iodobenzyl)-1H-1,2,3-triazole, le 1-(2,3,6-trichlorobenzyl)-1H-1,2,3-triazole, le 1-(2,6-dichlorobenzyl)-1H-1,2,3-triazole, le 1-(2,5-dichlorobenzyl)-1H-1,2,3-triazole, le 1-(2-hydroxybenzyl)-1H-1,2,3-triazole, le 1-l-(2,5-dichlorophényle)éthyl-1H-1,2,3-triazole, le 1-l-(2,6-dichlorophényle)éthyl-1H-1,2,3-triazole, le 1-l-(2-fluorophényle)éthyl-1H-1,2,3-triazole, le 1-l-(2-bromophényle)éthyl-1H-1,2,3-triazole, le 3-l-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)éthyl-indole et le 25 1-l-(2-chlorophényle)-2-méthylpropyl-1H-1,2,3-triazole.

Un composé particulièrement préféré de l'invention est le 1-l-(2-chlorophényle)éthyl-1H-1,2,3-triazole.

Les triazoles faisant l'objet de l'invention peuvent s'obtenir suivant des procédés connus par eux-mêmes pour la production de composés chimiques analogues, par exemple par un procédé suivant lequel, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> et R<sup>4</sup> ayant les significations indiquées précédemment,

35 (1) pour préparer un composé dans la formule duquel R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> représentent tous deux des atomes d'hydrogène, on décarboxyle un composé de formule:

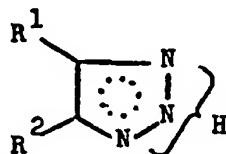


40 où chacun des symboles R<sup>7</sup> et R<sup>8</sup> représente indépendamment l'atome

d'hydrogène ou le radical carboxyle, étant entendu qu'au moins l'un d'entre eux représente un radical carboxyle;

(2) on fait réagir un triazole de formule:

5



IV

où le cercle en pointillés représente deux doubles liaisons et  
10 l'atome d'hydrogène est uni à l'un quelconque des trois atomes  
d'azote, avec un composé de formule:



où  $R^9$  a la signification indiquée ci-dessus à propos de  $R^3$  lorsque  
15  $R^4$  forme avec le cercle en pointillés deux doubles liaisons ou  
 $R^9$  a la signification indiquée plus haut à propos de  $R^4$   
lorsque  $R^3$  en association avec le cercle en pointillés représente  
deux doubles liaisons et  $X$  représente un atome de chlore, de brome  
ou d'iode;

(3) pour préparer un composé dans la formule duquel  $R^4$   
20 en association avec le cercle en pointillés représente deux doubles  
liaisons et chacun des symboles  $R^1$  et  $R^2$  indépendamment représente  
un atome d'hydrogène ou un radical carboxyle, phényle, alkyle, 1-  
pipéridinocarbonyle ou hydroxyalkyle, on fait réagir un acétylène  
de formule:

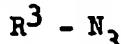
25



V

où chacun des symboles  $R^{10}$  et  $R^{11}$  indépendamment représente un  
atome d'hydrogène ou un radical carboxyle, phényle, alkyle de 1  
à 4 atomes de carbone, 1-pipéridinocarbonyle ou hydroxyalkyle de  
1 à 4 atomes de carbone, avec un azide de formule:

30



VI

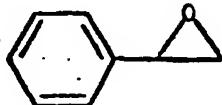
(4) pour préparer un composé dans la formule duquel  $R^3$   
représente un radical phénylalkyle portant 1, 2 ou 3 radicaux ami-  
no, on réduit le dérivé correspondant dont le radical phénylalkyle  
portant 1, 2 ou 3 radicaux nitro;

35

(5) pour préparer un composé dans la formule duquel  $R^3$   
représente un radical phénylalkoxy portant 1, 2 ou 3 atomes d'halo-  
gène ou phénoxy portant 1, 2 ou 3 atomes d'halogène, on oxyde le  
dérivé correspondant comprenant un radical phénylalkyle portant 1,  
2 ou 3 atomes d'halogène ou phényle portant 1, 2 ou 3 atomes d'halo-  
gène, respectivement, au moyen d'un peracide;

(6) pour obtenir un composé dans la formule duquel R<sup>3</sup> représente un radical 2-hydroxy-2-phénéthyle, on fait réagir un époxyde de formule :

5

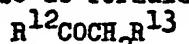


VII

avec un triazole de formule IV ci-dessus;

10 (7) pour obtenir un composé dans la formule duquel R<sup>1</sup> représente un radical carboxyle ou 1-pipéridinocarbonyle et R<sup>2</sup> représente un radical amino ou alkyle cependant que R<sup>4</sup> en association avec le cercle en pointillés représente deux doubles liaisons, on fait réagir un composé de formule:

15



VIII

où R<sup>12</sup> représente un radical alkoxy de 1 à 4 atomes de carbone, hydroxyle ou 1-pipéridinyle et R<sup>13</sup> représente un radical alkyle de 1 à 4 atomes de carbone ou cyano, avec un azide de la formule VI ci-dessus ou bien

20

(8) pour obtenir un composé dans la formule duquel R<sup>3</sup> représente un radical phénylalkyle portant 1, 2 ou 3 radicaux hydroxyle, on hydrolyse le radical alkoxy d'un triazole dont le radical correspondant à R<sup>3</sup> est un radical phénylalkyle portant 1, 2 ou 3 radicaux alkoxy carbonyle de 1 à 6 atomes de carbone.

25

Pour le procédé (1), il est possible d'exécuter la décarboxylation par chauffage à une température élevée, par exemple à 150-250°C.

30

Pour le procédé (2), la réaction est avantageusement menée par réaction d'un sel de sodium du composé de formule IV avec le composé de formule R<sup>9</sup>-X dans un solvant ou diluant. Le sel de sodium peut être obtenu par réaction du composé de formule IV avec une base comme le méthylate de sodium, l'éthylate de sodium ou l'hydrure de sodium. Le solvant ou diluant peut, par exemple, être le méthanol, l'éthanol, un mélange d'éthanol et d'eau ou le diméthylformamide. La réaction peut être accélérée ou amenée à son terme par chauffage, par exemple jusqu'au point d'ébullition du solvant ou diluant.

40

Pour le procédé (3), la réaction est avantageusement menée dans un solvant ou diluant, comme l'acétone ou le toluène, et peut être accélérée ou amenée à son terme par chauffage, par

exemple jusqu'au point d'ébullition du solvant ou diluant.

Pour le procédé (4), la réduction peut être exécutée au moyen d'hydrogène en présence d'un catalyseur, par exemple de charbon palladié. L'hydrogène peut, par exemple, se trouver sous 5 la pression atmosphérique ou sous une pression pouvant atteindre 5 atmosphères et la réduction peut être menée dans un solvant ou diluant comme l'éthanol.

Pour le procédé (5), le peracide peut, par exemple, être l'acide peracétique et l'oxydation peut être exécutée, par exemple, 10 par chauffage des réactifs dans un solvant ou diluant comme l'acide acétique à une température pouvant atteindre le point d'ébullition du solvant ou diluant.

Pour le procédé (6), la réaction peut être menée dans un solvant ou diluant comme le xylène et peut être accélérée ou amenée à son terme par chauffage, par exemple jusqu'au point d'ébullition du solvant ou diluant.

Pour le procédé (7), la réaction est avantageusement menée au moyen du sel de sodium du composé de formule VIII dans un solvant ou diluant comme le méthanol ou l'éthanol. La réaction 20 peut être accélérée ou amenée à son terme par chauffage jusqu'au point d'ébullition du solvant ou diluant.

Pour le procédé (8), l'hydrolyse peut être menée au moyen d'une base, comme l'hydroxyde de sodium, dans un solvant ou diluant, comme l'eau ou un mélange d'éthanol et d'eau, et peut être accélérée ou amenée à son terme par chauffage jusqu'au point d'ébullition du solvant ou diluant.

L'étude sur animaux de laboratoire montre que les nouveaux composés de l'invention exercent un effet tranquillisant lorsqu'ils sont administrés en une dose thérapeutiquement efficace. 30 L'efficacité et la dose requise varient de la manière habituelle avec l'espèce à traiter, la maladie soumise au traitement, le poids de l'animal et le mode d'administration. On a également observé que les tranquillisants de l'invention exercent à des doses plus élevées un effet sédatif. Suivant la présente invention, on administre les composés auxquels elle se rapporte en des doses d'environ 0,1 à 600 mg par kg de poids du corps 1 à 4 fois par jour. La dose est le plus avantageusement d'environ 0,2 à 300 mg par kg de poids du corps prise 1 à 4 fois par jour pour conduire aux meilleurs résultats avec la plus faible administration.

40 Le pouvoir tranquillisant des nouveaux composés de l'in-

vention peut être déterminé suivant différentes techniques d'essai. Ainsi, il est possible de réaliser par exemple l'essai sur barreau tournant, l'essai antioxotrémorine, l'essai avec agression induite par un choc et l'essai de toxicité à l'amphétamine sur des souris groupées, qu'on peut exécuter de la manière suivante.

5 Essai sur barreau tournant (activité motrice forcée : AMF)

On engendre une réponse pour chacun des médicaments essayés en se basant sur l'inaptitude d'animaux entraînés à se promener pendant 1 minute sur un barreau en bois d'un diamètre de 10 28 mm tournant à 6 tours par minute. On prend des groupes de six souris femelles albinos de 18 à 22 g non à jeun et on administre la dose requise par injection intrapéritonéale.

On soumet les animaux aux essais 0, 15, 30, 60, 90, 120, 150 et 180 minutes après l'injection. On détermine le délai après 15 l'injection correspondant à l'effet maximal et on reporte la réponse pour cette dose sur un diagramme. On estime graphiquement la DE<sub>1</sub>, la DE<sub>50</sub> et la DE<sub>99</sub>.

Dans l'essai au barreau tournant réalisé ici, la DE<sub>1</sub> (AMF) est la dose provoquant la chute de 1% des animaux du barreau. 20 La DE<sub>50</sub> (AMF) et la DE<sub>99</sub> (AMF) sont les doses provoquant la chute, respectivement, de 50% et de 99% des souris du barreau tournant.

Dans l'essai au barreau tournant, le 1-(2-chlorobenzyl)-1H-1,2,3-triazole a une DE<sub>50</sub> de 132 mg/kg de poids du corps. Dans le même essai, le 1-(2,3,6-trichlorobenzyl)-1H-1,2,3-triazole a 25 une DE<sub>50</sub> de 47 mg/kg de poids du corps, cependant que le 1-(p-trifluorométhylbenzyl)-1H-1,2,3-triazole a une DE<sub>99</sub> de 148 mg/kg de poids du corps.

Essai antioxotrémorine

On injecte par voie intrapéritonéale le médicament soumis 30 à l'essai à un groupe de six souris femelles non à jeun pesant 18 à 22 g. On administre, 10 minutes avant que soit atteint l'effet maximal (AMF) par voie sous-cutanée 350 µg/kg d'oxotrémorine. On évalue subjectivement le tremblement pour chaque animal sur une échelle de 0 à 3 et on compare le total des réponses pour le groupe 35 entier à celui obtenu avec un groupe témoin.

Dans l'essai antioxotrémorine, le 1-(3-phénylpropyl)-1H-1,2,3-triazole assure une protection de 33% contre le tremblement avec une DE<sub>50</sub> (AMF) de 100 mg/kg. Dans ce même essai, le 1-(2-chlorobenzyl)-1H-1,2,3-triazole assure une protection de 50% contre le 40 tremblement avec une DE<sub>50</sub> (AMF) de 148 mg/kg et le 1-(3-bromoben-

zyl)-1H-1,2,3-triazole assure une protection de 100% contre le tremblement pour une DE<sub>99</sub> (AMF) de 200 mg/kg.

Essai avec agression induite par un choc

On place deux souris mâles albinos non à jeun de 5 à 20 à 25 g sur une grille qu'on électrifie pendant 2 minutes. On mesure le nombre de secondes requis pour que les souris commencent à se battre et on compare cette valeur à celle d'un groupe témoin. On prend cinq paires de souris pour chaque dose de médicament essayée.

10 Dans cet essai, le 1-(2,6-dichlorobenzyl)-1H-1,2,3-triazole avec une DE<sub>1</sub> (AMF) de 25 mg/kg atténue l'agressivité à raison de 62%. Le 2-3-(4-fluorobenzoyl)propyl-2H-1,2,3-triazole avec une DE<sub>50</sub> (AMF) de 100 mg/kg atténue l'agressivité de 6% et le 1-(2-chlorocinnamyl)-1H-1,2,3-triazole avec une DE<sub>50</sub> (AMF) de 15 100 mg/kg atténue l'agressivité de 44%.

Essai de toxicité à l'amphétamine chez des souris groupées

On injecte par voie intraperitoneale à des groupes de six souris mâles albinos non à jeun de 20 à 25 g, les médicaments essayés et on leur administre 60 minutes plus tard du sulfate 20 d'amphétamine à raison de 50 mg/kg par voie intraperitoneale, puis on répartit les souris en sous-groupes de trois dans des boîtes en plexiglass. On détermine le nombre d'animaux survivant après 4 heures. On administre chaque dose du médicament essayé une fois par jour pendant 3 jours différents et on rassemble les résultats. 25 On étudie de la même manière un groupe témoin qui reçoit uniquement le véhicule du médicament.

Dans cet essai, le 1-(2-chlorocinnamyl)-1H-1,2,3-triazole permet une diminution de 58% des décès avec une DE<sub>50</sub> (AMF) de 30 100 mg/kg. Dans ce même essai, le 1-(1-hexyl)-1H-1,2,3-triazole avec une DE<sub>50</sub> (AMF) de 79 mg/kg diminue le nombre de décès de 42%.

Pour les essais ci-dessus, on dissout les médicaments solubles dans de l'eau distillée cependant qu'on met les médicaments insolubles en suspension dans de la carboxyméthylcellulose aqueuse à 0,5% ou de la gélose à 0,25%. Le volume d'injection est maintenu 35 constant à 5 ml/kg.

En appliquant le procédé décrit dans "A Simplified Method of Evaluation of Dose Effecting Experiments" de J.D. Lidchfield et F. Wilcoxon paru dans J.Pharmacol.Expt. Ther., 1949, 95, 99-113, on détermine les DL<sub>50</sub> pour le 1-1-(2-chlorophényl)éthyl-1H-1,2,40 3-triazole chez la souris et le rat lors de l'administration par

voie orale ou par voie intrapéritonéale et on obtient les résultats ci-après, les limites de fiabilité pour 95% étant données entre parenthèses.

<u>Animal</u>	<u>Dose (mg/kg de poids du corps)</u>	
5 Souris mâle, par voie orale	900	(810-1.080)
Souris mâle, par voie intra-péritonéale	420	(360-485)
Souris femelle, par voie orale	840	(720-980)
Souris femelle, par voie intra-péritonéale	465	(420-520)
10 Rat mâle, par voie orale	1.290	(1.070-1.550)
Rat femelle, par voie orale	1.020	(850-1.220)

Les triazoles de l'invention peuvent donc être utilisés sous forme d'une composition pharmaceutique et en particulier 15 sous une forme convenant pour l'administration orale, en association avec un véhicule ou diluant pharmaceutiquement acceptable.

Comme les nouveaux composés de l'invention sont efficaces lors de l'administration orale, ils peuvent être mis en composition sous l'une quelconque des formes dosées à usage oral convenables, 20 par exemple sous forme de comprimés, de capsules, de sirops, d'élixirs, de suspensions ou sous une autre forme solide ou liquide pouvant se préparer suivant les procédés classiques. Ainsi, les composés de l'invention peuvent être mélangés avec un diluant convenable, comme le lactose ou le kaolin, et être encapsulés ou bien 25 ils peuvent être mélangés avec des liants et diluants convenables, puis pressés en comprimés. En outre, il est possible d'obtenir une composition pharmaceutique liquide par dissolution, dispersion ou mise en suspension des composés de l'invention dans un liquide aromatisé convenable. Les composés nouveaux et connus entrant dans le cadre de l'invention sont également considérés comme 30 actifs lors de l'administration par voie parentérale et par voie rectale.

Des exemples de compositions pour la préparation de comprimés, de capsules, de liquides, de préparations à usage parentéral et de suppositoires contenant les composés nouveaux et connus entrant dans le cadre de l'invention sont décrits ci-après. Il est évident pour le spécialiste que les préparations ci-après ne sont données qu'à titre d'exemples d'un procédé de préparation de telles compositions pharmaceutiques et que les dimensions des comprimés ou capsules ou la concentration de la forme dosée peuvent être 40

modifiées suivant les besoins en vue de satisfaire aux exigences particulières, par exemple en fonction de la dose requise. Par exemple, chaque dose unitaire peut avantageusement contenir environ 15 à 5.000 mg de l'agent actif en mélange avec une quantité convenable d'un véhicule pharmaceutiquement acceptable. L'un quelconque des véhicules pharmaceutiques appropriés connus convient pour la préparation de formes dosées acceptables de manière à permettre l'administration d'une quantité efficace ou thérapeutiquement efficace du composé.

10 Comprimés contenant 100 mg de 1-(2-chlorobenzyl)-1H-1,2,3-triazole

<u>Constituant</u>	<u>Quantité en g pour 1.000 comprimés</u>
1-(2-Chlorobenzyl)-1H-1,2,3-triazole	100
Amidon	80
Lactose en poudre	80
Talc	20
Poids de granulation	280

On combine tous les constituants, on les mélange, puis on les presse en boudins. On broye ensuite ceux-ci pour former des granules passant à un tamis à mailles de 1,41 à 1,19 mm.  
20 On peut ensuite presser les granules en comprimés au moyen d'une machine convenable pour la formation de comprimés pesant chacun 280 mg.

25 Capsules contenant 200 mg de 1-(2-thiényleméthyl)-1H-1,2,3-triazole

<u>Constituant</u>	<u>Quantité</u>
1-(2-Thiényleméthyl)-1H-1,2,3-triazole	200 mg
Lactose en poudre	100 mg
Capsules D.T.D. n°1000	

30 On mélange les constituants pour répartir uniformément l'agent actif dans le lactose. On introduit ensuite la poudre dans des capsules de gélatine vides n°1.

35 Suspension contenant 50 mg de 2-(4-bromobenzyl)-2H-1,2,3-triazole par 5 ml

<u>Constituant</u>	<u>Quantité</u>
2-(4-Bromobenzyl)-2H-1,2,3-triazole	10 g
Gomme adragante	50 g
Amarante	10 g
Sirop de cerisier d'automne	60 ml
Eau distillée, pour faire	1000 ml

40 On hydrate la gomme adragante avec suffisamment d'eau pour former une pâte lisse à laquelle on ajoute alors le 2-(4-bro-

mobenzyl)-2H-1,2,3-triazole, puis l'amarante qu'on a préalablement dissoute dans de l'eau. On ajoute ensuite le sirop de cerisier d'automne, puis on ajoute un supplément d'eau distillée pour porter le volume à 1.000 ml.

5 Composition injectable contenant 5 mg de 1-(Y-phénylpropyl)-1H-benzotriazole par ml et convenant pour l'injection intramusculaire, intrapéritonéale ou sous-cutanée

<u>Constituant</u>	<u>Quantité</u>
1-(Y-Phénylpropyl)-1H-benzotriazole	5,0 g
10 Chlorobutanol	3,0 g
Propylèneglycol	20,0 ml
Eau pour injection, pour faire	1.000 ml

On combine les constituants ci-dessus et on clarifie le mélange par filtration, puis on introduit le filtrat dans des fioles qu'on scelle et qu'on passe à l'autoclave.

15 Suppositoires contenant 200 mg de 1-(3-nitrobenzyl)-1H-1,2,3-triazole

<u>Constituant</u>	<u>Quantité</u>
1-(3-Nitrobenzyl)-1H-1,2,3-triazole	0,2 g
Beurre de cacao	1,8 g

20 On forme, par exemple, des suppositoires n°100.

On fait fondre le beurre de cacao et on disperse le chlorhydrate du 1-(3-nitrobenzyl)-1H-1,2,3-triazole dans la masse fondue en agitant le tout jusqu'à uniformité. On verse la masse fondue résultante dans des moules à suppositoires et on la refroidit.

25 On retire les suppositoires des moules et on les emballie.

L'invention est illustrée sans être limitée par les exemples suivants.

#### EXEMPLE 1-

Par chauffage jusqu'à 200 à 225°C, puis distillation sous

30 pression réduite, à savoir environ 0,1 mm Hg, on convertit 17 g (0,062 mole) de 1-(3-phénylpropyl)-4,5-dicarboxy-1H-1,2,3-triazole en 1-(3-phénylpropyl)-1H-1,2,3-triazole. Le produit distille à 128-129°C sous 0,15 mm Hg sous forme d'un liquide incolore. Ce liquide se solidifie immédiatement au refroidissement pour donner un solide blanc fondant à 65-66°C.

On peut obtenir le 1-(3-phénylpropyl)-4,5-dicarboxy-1H-1,2,3-triazole de départ de la manière suivante.

On monte un agitateur mécanique et un condenseur à reflux sur un ballon à trois cols de 2 litres. A une suspension agitée de 40 65 g (1,0 mole) d'azide de sodium dans un mélange de 1 litre d'étha-

nol à 95% en volume et de 25 ml d'eau, on ajoute en 15 minutes 200 g (1,0 mole) de bromure de  $\gamma$ -phénylpropyle. On chauffe le mélange au reflux pendant 24 heures. On évapore à siccité une fraction de 250 ml du mélange de réaction en chassant le solvant à 5  $45^{\circ}\text{C}$  sous le vide d'une pompe à vide. On utilise immédiatement au stade suivant l'azide de  $\gamma$ -phénylpropyle résultant qu'on obtient à raison de 27 g sous forme d'un liquide jaune.

On munit d'un agitateur mécanique, d'une ampoule d'addition, d'un thermomètre et d'un condenseur à reflux un ballon à 10 trois cols de 500 ml. A une solution agitée de 19,1 g (0,167 mole) d'acide acétylénedicarboxylique dans 60 ml d'acétone, on ajoute goutte à goutte 27 g (0,167 mole) d'azide de  $\gamma$ -phénylpropyle dans 25 ml d'acétone. Après addition de 15 ml de la solution d'azide au mélange de réaction, on porte la température du mélange à 15  $55^{\circ}\text{C}$  et on ajoute le reste de l'azide en 25 minutes. On évapore le mélange de réaction à siccité en chassant le solvant à 45°C sous le vide de la pompe à vide. On obtient ainsi le 1-(3-phénylpropyl)-15 4,5-dicarboxy-1H-1,2,3-triazole sous forme d'un solide jaune pâle fondant à 117-120°C. Par recristallisation dans l'eau, on obtient 20 un solide blanc fondant à 128-129°C.

EXEMPLE 2 -

On ajoute goutte à goutte une solution de 31,8 g (0,25 mole) d'azide de n-hexyle brut dans 200 ml d'acétone à une solution sous agitation de 28,52 g (0,25 mole) d'acide acétylénedicarboxylique dans 200 ml d'acétone au reflux. On agite le mélange de réaction et on le chauffe au reflux pendant 24 heures. On évapore le mélange à siccité sous le vide de la pompe à vide à 40°C. On alcalinise l'huile jaune résiduelle au moyen de 200 ml d'hydroxyde de sodium aqueux à 10% poids/volume sous refroidissement au bain de glace. On extrait la solution à l'éther diéthylique. On acidifie la phase aqueuse avec 75 ml d'acide chlorhydrique concentré. On obtient 9,5 g d'un solide blanc brut fondant à 90-91°C. On décarboxyle ce solide qui est le 1-n-hexyl-4,5-dicarboxy-1H-1,2,3-triazole par chauffage dans un bain d'huile à 210-220°C. On soumet 30 35 l'huile résiduelle à une distillation sous pression réduite pour obtenir un liquide incolore bouillant à 134-135°C sous 3,8 mm Hg qu'on identifie comme étant le 1-(1-hexyl)-1H-1,2,3-triazole.

EXEMPLE 3 -

A 75 ml d'acétone, on ajoute 10,3 g (0,09 mole) d'acide acétylénedicarboxylique. On chauffe cette solution au reflux, puis

on ajoute à la solution au reflux goutte à goutte 19,0 g (0,09 mole) d'azide de 2,5-dichlorobenzyle en solution dans 70 ml d'acétone.

On chauffe le mélange au reflux jusqu'au lendemain, puis on l'évapore à siccité sous le vide de la pompe à vide à 40°C. On lave

5 le solide résiduel à l'éther diéthylique pour séparer les composés de départ inchangés. Par filtration, on sépare 21,3 g d'un solide brut. On recristallise celui-ci dans un mélange 50:50 en volume d'éthanol à 95% en volume et d'eau pour obtenir l'hydrate de 1-(2,5-dichlorobenzyl)-4,5-dicarboxy-1H-1,2,3-triazole sous forme d'un

10 solide blanc fondant à 179-182°C.

EXEMPLE 4 -

A une solution sous agitation de 7,6 g (0,33 mole) de sodium métallique ayant réagi avec 150 ml de méthanol. On ajoute en une fois 22,7 g (0,33 mole) de 1H-1,2,3-triazole, on ajoute

15 goutte à goutte à 5-10°C sous le refroidissement d'un bain de glace et d'eau 44 g (0,33 mole) de 2-chlorométhylthiophène. Au terme de l'addition de ce dernier, on retire le bain de glace et on laisse la température s'élever graduellement jusqu'à 39°C, puis on ramène la température à la valeur ambiante. On agite le mélange de réaction à la température ambiante pendant 24 heures. On filtre alors le mélange sur un entonnoir à verre fritté pour séparer le chlorure de sodium. On évapore le filtrat à siccité sous le vide de la pompe à vide à 40°C pour obtenir un liquide jaune résiduel. On chasse les impuretés à bas point d'ébullition par distillation sous

20 vide de ce liquide jaune, puis on soumet le résidu à une chromatographie sur une colonne de gel de silice G. On élue les fractions au benzène. Par évaporation du solvant, on obtient un solide brûlant. Une sublimation sous vide avec chauffage permet d'obtenir le 1-(2-thienylméthyl)-1H-1,2,3-triazole fondant à 55-57,5°C.

25

EXEMPLE 5 -

A une solution sous agitation de 7,1 g (0,13 mole) de méthylate de sodium dans 50 ml de méthanol, on ajoute en une fois 9,1 g (0,13 mole) de 1H-1,2,3-triazole. On ajoute à cette solution en une fois 19,0 g (0,13 mole) de chlorure de 3-méthylbenzyle. On

35 agite le mélange à la température ambiante pendant 24 heures. On filtre le mélange de réaction sur un entonnoir à verre fritté pour séparer le chlorure de sodium. On évapore le filtrat à siccité sous le vide de la pompe à vide à 40°C. On distille le résidu sous pression réduite pour séparer les fractions de bas point d'ébullition. On tritue le résidu ainsi obtenu en présence de

40

chlorure de méthylène, puis on isole le solide par filtration. On évapore le filtrat à siccité et on recristallise le résidu dans un mélange de benzène et d'éther de pétrole bouillant de 60 à 110°C. On sépare le solide par filtration, on le lave avec de l'éther de 5 pétrole et on le sèche pour obtenir le 1-(3-méthylbenzyl)-1H-1,2,3-triazole fondant à 66,5-67°C.

EXEMPLE 6 -

A une solution sous agitation de 6,9 g (0,3 mole) de sodium métallique ayant réagi dans 150 ml de méthanol, on ajoute en 10 une fois 20,7 g (0,3 mole) de 1H-1,2,3-triazole. On ajoute à cette solution en une fois à la température ambiante 56,6 g (0,3 mole) de chlorure de 3-nitrobenzyle. On agite le mélange de réaction à la température ambiante pendant 24 heures, on le filtre sur un entonnoir à verre fritté pour séparer le chlorure de sodium et on 15 évapore le filtrat à siccité sous le vide de la pompe à vide à 40°C. On extrait le résidu au chloroforme et on lave la solution chloroformique à deux reprises avec de l'eau. On sèche la phase organique sur du sulfate de sodium, on la filtre et on évapore le filtrat à siccité. On triture le résidu en présence d'éther diéthylique, on filtre le mélange et on lave le solide à l'hexane. On soumet le solide à une sublimation à 130-135°C sous 0,1 mm Hg et on élimine par lavage le produit de sublimation initial cependant que le solide commence à sublimer. On recristallise le solide après sublimation dans 25 ml de méthanol à l'ébullition pour obtenir un solide jaune pâle fondant à 97-97,5°C qu'on identifie comme étant le 1-(3-nitrobenzyl)-1H-1,2,3-triazole.

EXEMPLE 7 -

A une solution sous agitation de 1,9 g (0,08 mole) de sodium métallique dans 60 ml de méthanol, on ajoute 5,7 g 30 (0,08 mole) de 1H-1,2,3-triazole à une température légèrement supérieure à la température ambiante. On refroidit le mélange de réaction jusqu'à la température ambiante et on y ajoute graduellement 19,5 g (0,08 mole) de chlorure de 1-(2-chlorophénylethyle. On ajoute alors 10 ml d'éther diéthylique pour favoriser la dissolution de l'halogénure. On agite le mélange de réaction à la température ambiante pendant 72 heures, puis on filtre le mélange sur un entonnoir à verre fritté pour séparer le chlorure de sodium. On évapore le filtrat à siccité sous le vide de la pompe à vide à 40°C. On extrait le résidu au chlorure de méthylène et on sépare par filtration un supplément de chlorure de sodium. On éva-

pore le filtrat à siccité et on distille l'huile résiduelle sous pression réduite. On soumet le liquide jaune qui distille à 40-43°C sous 0,4 mm Hg à une chromatographie sur une colonne de gel de silice G en éluant les fractions au moyen de benzène et d'un mélange de benzène et d'éther diéthylique. On chromatographie à nouveau une fraction presque pure sur une colonne de gel de silice G qu'on élue à l'éther diéthylique. On obtient ainsi comme produit un liquide jaune clair qu'on identifie comme étant le 1- $\angle$ (2-chlorophényl)éthyl $\beta$ -1H-1,2,3-triazole.

10 Analyse pour  $C_{10}H_{10}N_3Cl$  (poids moléculaire 207,6)  
 calculé C, 57,84; H, 4,85; N, 20,23; Cl, 17,07%  
 trouvé C, 57,62; H, 4,72; N, 19,88; Cl, 17,34%.

EXEMPLE 8 -

A une solution sous agitation de 1,8 g (0,079 mole) de sodium métallique ayant réagi dans 25 ml de méthanol, on ajoute en une fois 5,4 g (0,079 mole) de 1H-1,2,3-triazole. A cette solution, on ajoute en une fois 18,7 g (0,079 mole) de chlorure d' $\alpha$ -(2-chlorophényl)benzyle. On ajoute 10 ml d'éther diéthylique et 10 ml de benzène pour favoriser la dissolution de l'halogénure. On agite le mélange de réaction à la température ambiante pendant 24 heures. On filtre le mélange sur un entonnoir à verre fritté pour en séparer le chlorure de sodium. On évapore le filtrat à siccité sous le vide de la pompe à vide à 40°C. On tritue le résidu en présence de chloroforme et on isole le solide par filtration. On évapore le filtrat à siccité et on distille le liquide résiduel sous vide pour en séparer les impuretés à bas point d'ébullition. On soumet le résidu à une chromatographie sur une colonne sèche de gel de silice G de 1,25 cm x 38 cm qu'on élue au benzène. On obtient ainsi comme produit un solide de couleur tan clair fondant à 94-96°C qu'on identifie comme étant le 1- $\angle$  $\alpha$ -(2-chlorophényl)benzyl $\beta$ -1H-1,2,3-triazole.

EXEMPLE 9 -

A une solution sous agitation de 3,4 g (0,15 mole) de sodium métallique ayant réagi dans 150 ml de méthanol, on ajoute en une fois 10,4 g (0,15 mole) de 1H-1,2,3-triazole. On ajoute en une fois 29,3 g (0,15 mole) de chlorure de 3,4-dichlorobenzyle. On agite le mélange de réaction à la température ambiante pendant 24 heures, puis on le filtre sur un entonnoir à verre fritté pour en séparer le chlorure de sodium. On évapore le filtrat à siccité sous le vide de la pompe à vide à 40°C pour obtenir un liquide

visqueux trouble. On extrait ce produit au chlorure de méthylène et on isole par filtration un supplément de chlorure de sodium. On évapore le filtrat à siccité et on obtient ainsi un liquide résiduel qui se solidifie partiellement. On isole ce solide par filtration et on le lave à l'éther diéthylique. On soumet le solide blanc à une sublimation sous vide avec chauffage, puis à une chromatographie sur une colonne de gel de silice G qu'on élue au moyen d'un mélange 5:95 en volume de méthanol et d'éther diéthylique. On obtient ainsi le 1-(3,4-dichlorobenzyl)-1H-1,2,3-triazole fondant à 85-87°C.

EXEMPLE 10 -

A une solution sous agitation de 3,4 g (0,15 mole) de sodium métallique ayant réagi dans 175 ml de méthanol, on ajoute en une fois 10,4 g (0,15 mole) de 1H-1,2,3-triazole. On agite cette solution pendant 15 minutes, puis on la refroidit à 10°C. On ajoute en une fois 28,06 g (0,15 mole) de chlorure d'o-chlorocinnamyle. Il se forme immédiatement un précipité. On agite le mélange de réaction à la température ambiante pendant 60 heures. On filtre alors le mélange sur un entonnoir à verre filtré pour en séparer le chlorure de sodium. On évapore le filtrat à siccité sous le vide de la pompe à vide à 40°C pour obtenir un liquide jaune contenant un peu de solide. On lave le produit avec de l'eau et on l'extract au chloroforme. On refroidit la phase organique avec de l'eau, on la sépare et on la sèche sur du sulfate de magnésium anhydre. On sépare le sulfate de magnésium par filtration et on évapore le filtrat à siccité pour obtenir un liquide jaune. On chasse par distillation les impuretés à bas point d'ébullition sous pression réduite et on dissout le résidu dans 50 ml d'éther diéthylique. Après addition de 50 ml d'hexane à la solution éthérée, on obtient un solide jaune. On soumet ce solide à une sublimation sous vide avec chauffage, puis à une chromatographie sur une colonne de gel de silice G qu'on élue à l'éther. On évapore à siccité les fractions presque pures pour obtenir un solide jaune clair. On soumet ce solide à une nouvelle sublimation sous vide pour obtenir le 1-(2-chlorocinnamyl)-1H-1,2,3-triazole fondant à 37-38°C.

EXEMPLE 11 -

A une solution sous agitation de 3,4 g (0,15 mole) de sodium métallique ayant réagi dans 100 ml de méthanol, on ajoute en une fois 10,4 g (0,15 mole) de 1H-1,2,3-triazole. On agite cette solution pendant 10 minutes, puis on y ajoute graduellement en une

fois 33,3 g (0,15 mole) de 8-bromométhylquinoléine. On ajoute un supplément de 100 ml de méthanol pour favoriser la dissolution. On agite le mélange à la température ambiante pendant 72 heures. On verse le mélange de réaction sur 250 ml d'eau et on extrait la phase organique avec 250 ml de chloroforme. On lave la phase chloroformique à cinq reprises avec de l'eau pour en séparer le bromure de sodium. On sèche la phase organique sur du sulfate de magnésium, on la filtre et on chasse le chloroforme par distillation sous le vide de la pompe à vide à 40°C. On tritue le liquide résiduel, qui se solidifie lors du refroidissement jusqu'à la température ambiante, en présence d'éther, puis on isole le solide par filtration. Par sublimation sous vide avec chauffage, on obtient la 8-(1H-1,2,3-triazol-1-ylméthyl)quinoléine fondant à 72-75°C.

EXEMPLE 12 -

A une solution sous agitation de 3,4 g (0,15 mole) de sodium métallique ayant réagi dans 125 ml de méthanol, on ajoute en une fois 10,4 g (0,15 mole) de 1H-1,2,3-triazole. On ajoute graduellement à cette solution à la température ambiante 34,4 g (0,15 mole) de bromure de 2-méthoxycarbonylbenzyle. Au terme de l'addition, on élève graduellement la température jusqu'à 50°C au moyen d'un bain d'eau. On agite le mélange à la température ambiante pendant 24 heures. On filtre alors le mélange dans un entonnoir à verre fritté pour en séparer le bromure de sodium, on extrait le filtrat au chloroforme et on lave la phase chloroformique à quatre reprises avec des volumes égaux d'eau. On sèche la phase chloroformique sur du sulfate de magnésium, on la filtre et on évapore le filtrat à siccité sous le vide de la pompe à vide à 40°C. On tritue le liquide résiduel en présence d'éther diéthylique pour obtenir un solide blanc. On lave le solide à l'éther diéthylique et on le sèche pour obtenir le 1-(2-méthoxycarbonylbenzyl)-1H-1,2,3-triazole fondant à 84-85°C.

EXEMPLE 13 -

A une solution sous agitation de 2,1 g (0,09 mole) de sodium métallique ayant réagi dans 100 ml de méthanol, on ajoute en une fois 6,1 g (0,09 mole) de 1H-1,2,3-triazole. On ajoute graduellement 26,4 g (0,09 mole) de bromure de 2-iodobenzyle à cette solution à la température ambiante. On ajoute 100 ml de méthanol pour favoriser la dissolution de l'halogénure. On agite le mélange à la température ambiante pendant 24 heures, puis on l'évapore à sic-

cité sous le vide de la pompe à vide à 40°C. On extrait le résidu au chloroforme et on isole le bromure de sodium par filtration. On séche le filtrat sur du sulfate de magnésium et on en chasse le chloroforme par distillation sous le vide de la pompe à vide à 40°C.

5 On extrait l'huile résiduelle avec de l'éther diéthylique et on sépare la phase éthérée par décantation. On précipite un solide par addition d'une petite quantité d'hexane à la solution éthérée. On soumet ce solide jaune à une sublimation sous vide pour obtenir le 1-(2-iodobenzyl)-1H-1,2,3-triazole fondant à 62,5-63,5°C.

10 EXEMPLE 14 -

A une solution sous agitation de 23,5 g (0,435 mole) de méthylate de sodium dans 150 ml de méthanol, on ajoute en une fois 15,0 g (0,217 mole) de 1H-1,2,3-triazole. Lorsque le mélange s'est refroidi jusqu'à la température ambiante, on ajoute en une fois

15 35,7 g (0,217 mole) de chlorhydrate de la 2-chlorométhylpyridine et on agite le mélange jusqu'au lendemain. On filtre le mélange de réaction dans un entonnoir à verre fritté pour en séparer le chlorure de sodium. On évapore le filtrat à siccité sous le vide de la pompe à vide à 40°C et on extrait le résidu au chloroforme.

20 On lave la phase organique à deux reprises avec de l'eau, puis on la séche sur du sulfate de sodium et on la filtre. On évapore le filtrat à siccité. On soumet le résidu à une chromatographie sur une colonne sèche de 60 cm x 3 cm contenant du gel de silice G de qualité pour colonne sèche qu'on élue à l'éther diéthylique. On

25 combine les fractions contenant l'isomère substitué en 2 (qu'on détermine par chromatographie en couche mince sur gel de silice GF au moyen d'éther, le  $R_f$  étant de 0,65 à 0,7) et on distille ce mélange à 63-66°C sous 0,1 mm Hg pour obtenir le 2-(2-pyridyiméthyl)-2H-1,2,3-triazole.

30 EXEMPLE 15 -

A une solution sous agitation de 12,7 g (0,217 mole) de méthylate de sodium dans 100 ml de méthanol, on ajoute en une fois 15,0 g (0,217 mole) de 1H-1,2,3-triazole. On ajoute en une fois 43,4 g (0,217 mole) de  $\gamma$ -chloro-p-fluorobutyrophénone à la température ambiante. On agite le mélange à la température ambiante pendant 24 heures. On filtre le mélange de réaction dans un entonnoir à verre fritté et on évapore le filtrat à siccité sous le vide de la pompe à vide à 40°C. On soumet le résidu à une chromatographie sur une colonne de 60 cm x 3,8 cm de gel de silice G de qualité pour colonne sèche qu'on élue à l'éther diéthylique et au

moyen d'un mélange 75:25 en volume d'éther et de méthanol. On soumet à une sublimation sous vide les fractions contenant l'isomère substitué en 1 (qu'on détermine par chromatographie en couche mince sur gel de silice GF avec de l'éther, le  $R_f$  étant de 0,25). On obtient ainsi le 1-[3-(p-fluorobenzoyl)propyl]-1H-1,2,3-triazole fondant à 68-69,5°C.

On soumet les fractions contenant l'isomère substitué en 2 (qu'on détermine par chromatographie en couche mince sur gel de silice GF avec de l'éther, le  $R_f$  étant de 0,5) à une nouvelle chromatographie sur une colonne identique au moyen de benzène comme éluant. On soumet les fractions contenant l'isomère substitué en 2 (qu'on détermine par chromatographie en couche mince) à une sublimation à 80-100°C sous une pression de 0,1 mm Hg. On lave le produit de sublimation jusqu'à ce que la chromatographie en couche mince indique que le produit de sublimation consiste en l'isomère substitué en 2 presque pur. On soumet ce produit à une nouvelle sublimation à 75-80°C sous une pression de 0,1 mm Hg pour obtenir un solide blanc fondant à 46-48°C qu'on identifie comme étant le 2-[3-(p-fluorobenzoyl)propyl]-2H-1,2,3-triazole.

EXEMPLE 16 -

A une solution sous agitation de 2,3 g (0,10 mole) de sodium métallique ayant réagi dans 60 ml de méthanol, on ajoute en une fois 6,9 g (0,10 mole) de 1H-1,2,3-triazole. On ajoute graduellement 25,0 g (0,10 mole) de bromure de 2-trifluorométhylbenzyle à cette solution à la température ambiante. On agite le mélange à la température ambiante pendant 24 heures, puis on le filtre dans un entonnoir à verre fritté pour en séparer le bromure de sodium. On évapore le filtrat à siccité sous le vide de la pompe à vide à 40°C et on triture le résidu en présence de chloroforme, puis on isole le solide par filtration. On évapore le filtrat à siccité et on distille l'huile résiduelle sous pression réduite. On combine les fractions qui distillent à 34-66°C sous 0,15 mm Hg et on les soumet à une chromatographie sur une colonne sèche de gel de silice G avec élution à l'hexane et au moyen d'un mélange 50:50 en volume d'hexane et d'éther diéthylique dans l'ordre. A partir de l'éluat dans l'éther diéthylique et l'hexane, on obtient un liquide jaune pâle qu'on identifie comme étant le 2-(2-trifluorométhylbenzyl)-2H-1,2,3-triazole.

Analyse pour  $C_{10}H_8N_3F_3$  (poids moléculaire 227,2)  
 calculé C, 52,87; H, 3,55; N, 18,49; F, 25,09%  
 trouvé C, 52,82; H, 3,79; N, 18,29; F, 24,84%.

EXEMPLE 17 -

5 A une solution sous agitation de 28 g (0,50 mole) de méthylate de sodium dans 300 ml de méthanol, on ajoute en une fois 59,5g (0,50 mole) de 1H-benzotriazole. On ajoute en une fois au mélange de réaction 92,5 g (0,5 mole) de bromure de phénéthyle. On agite alors le mélange et on le chauffe au reflux pendant 6 heures.  
 10 On refroidit le mélange de réaction jusqu'à la température ambiante et on en sépare le solide par filtration. On lave le produit brut avec 200 ml d'eau pour en séparer le bromure de sodium. Après recristallisation dans le méthanol, on obtient le 2-phénéthylbenzotriazole sous forme d'un solide blanc fondant à 77-78°C.  
 15 On concentre jusqu'à 100 ml le filtrat initial méthanolique et on filtre le concentré. On évapore le filtrat à siccité en chassant le solvant à 50°C sous le vide de la pompe à vide. On distille le résidu à 120-122°C sous pression réduite, à savoir 0,1mm Hg. On chromatographie le produit ainsi distillé sur une colonne  
 20 de gel de silice G qu'on élue au moyen d'un mélange 90:10 en volume de chlorure de méthylène et d'éther diéthylique pour obtenir le 1-phénéthylbenzotriazole fondant à 35-36°C.

EXEMPLE 18 -

A une solution sous agitation de 2,8 g (0,12 mole) de 25 sodium métallique ayant réagi dans 75 ml de méthanol, on ajoute 14,3 g (0,12 mole) de 1H-benzotriazole à une température un peu supérieure à la température ambiante. On ajoute à 40°C 23,5 g (0,12 mole) de chlorure de 2,6-dichlorobenzyle. On chauffe le mélange au reflux pendant 5 heures. On refroidit alors le mélange 30 jusqu'à la température ambiante et on en sépare le solide par filtration. On chromatographie ce solide sur une colonne de gel de silice G qu'on élue au chloroforme pour obtenir le 1-(2,6-dichlorobenzyl)benzotriazole fondant à 133-135°C

EXEMPLE 19 -

35 On agite et on chauffe au reflux pendant 5 jours dans 125 ml de toluène 35,1 g (0,21 mole) d'azide d'o-chlorobenzyle et 17,2 g (0,21 mole) de 3-hexyne. On chasse par distillation sous chauffage et scus le vide de la pompe à vide le solvant et le 3-hexyne inchangé. On distille le résidu pour obtenir deux 40 fractions. On identifie la première fraction bouillant de 62 à

64°C sous 0,3 à 0,35 mm Hg comme étant l'azide de départ par spectroscopie dans l'infrarouge. On soumet la seconde fraction bouillant à 167-171°C sous 0,3-0,35 mm Hg à une nouvelle distillation dans une colonne de Vigreux de 15 cm à 147-148°C sous 0,25 mm Hg pour obtenir un liquide jaune pâle. On dissout une fraction du distillat dans 100 ml d'éther diéthylique et on fait barboter du chlorure d'hydrogène gazeux dans la solution jusqu'au terme de la précipitation. On sépare le solide par filtration, on le lave à l'éther diéthylique et on le sèche à l'air pour obtenir un solide jaune pâle. On recristallise le solide dans 50 ml d'acétone pour obtenir un solide blanc qu'on met en suspension dans de l'eau, on alcalinise la suspension au moyen de carbonate de sodium jusqu'à un pH d'environ 10 et on extrait le mélange au chloroforme. On lave la phase chloroformique à l'eau, on la sèche sur du sulfate de magnésium et on la soumet à une évaporation instantanée. On sèche le résidu sous vide pour obtenir un liquide incolore légèrement trouble qu'on identifie comme étant le 1-(2-chlorobenzyl)-4,5-diéthyl-1H-1,2,3-triazole.

Analyse pour  $C_{13}H_{16}N_3Cl$  (poids moléculaire 249,7)

calculé C, 62,52; H, 6,46; N, 16,82%  
trouvé C, 62,54; H, 6,55%.

EXEMPLE 20 -

On agite et on chauffe au reflux pendant 24 heures dans 150 ml de toluène 50,3 g (0,3 mole) d'azide d'o-chlorobenzyle et 25,8 g (0,3 mole) de but-2-yne-1,4-diol. On chasse le solvant par distillation sous le vide de la pompe à vide et on tritue le résidu au moyen d'hexane en vue de la solidification. On sépare le solide par filtration et on le sèche à l'air. On dissout le solide sec dans 300 ml de méthanol et on fait bouillir la solution pendant 30 minutes en présence de 3 g de charbon décolorant. On refroidit le mélange et on le verse directement sur une colonne de 15 cm x 3,8 cm de gel de silice G activé qu'on élue avec enccre 300 ml de méthanol. On réduit le volume d'éluat à 150 ml, puis on ajoute 600 ml d'éther diéthylique et on refroidit le mélange dans un bain de neige carbonique et d'acétone sous agitation pour la solidification. On sépare le solide par filtration à froid, on le lave à l'éther diéthylique, puis à l'hexane et on le sèche à l'air. On recristallise le solide à deux reprises dans 60 ml d'acétone. On dissout ce solide dans 150 ml d'acétone, on fait bouillir la solution en présence de 1 g de charbon décolorant, puis

on filtre le mélange sur de la terre de diatomées. On concentre le filtrat jusqu'à 60 ml et on refroidit le concentré. On sépare le produit cristallisé par filtration, on le lave à l'éther diéthylique et on le sèche pour obtenir le 1-(2-chlorobenzyl)-4,5-bis-  
5 (hydroxyméthyl)-1H-1,2,3-triazole fondant à 92,5-93°C.

EXEMPLE 21 -

On agite et on chauffe au reflux pendant 24 heures 36,6 g (0,36 mole) de phénylacétylène et 30,0 g (0,18 mole) d'azide d'o-chlorobenzyle dans 175 ml de toluène. On refroidit le  
10 mélange de réaction dans un bain de neige carbonique et d'acétone, puis on le filtre à froid pour en séparer la majeure partie de l'isomère 4-phénylique. On évapore le filtrat à siccité sous le vide de la pompe à vide à 40°C et on soumet le résidu à une distillation sous vide. On fait se solidifier par refroidissement  
15 la fraction bouillant de 173 à 183°C sous 0,1 mm Hg. On recristallise le solide dans 300 ml d'éther de pétrole bouillant de 60 à 110°C pour obtenir un solide blanc fondant à 77-79°C qu'on identifie comme étant le 1-(2-chlorobenzyl)-5-phényl-1H-1,2,3-triazole.

EXEMPLES 22 à 64 -

20 On répète les opérations des exemples 1 (procédé 1), 4 (procédé 2), 17 (exemple 60) et 19 (procédé 3) en partant des composés convenables pour obtenir les composés repris aux tableaux I, II et III ci-après faisant l'objet des exemples 22 à 64.

TABLEAU I

25



30

Exemple	R <sup>3</sup>	Procédé	Purification Note	Point de fusion, °C, ou point d'ébullition, °C (mm Hg)
22	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> -	(1)	1	60-61
35 23	o-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -	(2)	1	133-134 (0,6 mm)
24	m-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -	(2)	1	110-111 (0,05 mm)
25	p-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> COCH <sub>2</sub> -	(2)	2	156-158
26	p-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CCCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	(2)	2	91,5-93

40

TABLEAU I (suite)

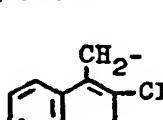
Exemple	R <sup>3</sup>	Procédé	Purifica- tion Note	Point de fu- sion, °C, ou point d'ébulli- tion, °C (mm Hg)
27	m-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -	(2)	1	61-62
28	o-CH <sub>3</sub> OOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -	(2)	1	132-133 (0,075 mm)
29	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> CH <sub>2</sub> -	(2)	3	85-86
30	o-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -	(2)	1	65-66
31	m-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -	(2)	1	63-64
32	2,6-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	(2)	4	116-117,5
33	2,5-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	(1)	4	91-92,5
34	2,3,6-Cl <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	(2)	4	88-89,5
35	2,3-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	(1)	4	83,5-85
36	p-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -	(2)	1,4	52,5-53,5
37	o-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -	(2)	4	63-64,5
38	o-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -	(2)	1,4	32-34
38A	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	(2)	1	136-138 (0,4 mm)
38B	o-ClC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	(1)		46-48
39	o-CNC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -	(2)	4	102-104
40	o-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	(1)	1,5	110-112 (0,1 mm)
41	o-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	(2)	6,7	
42	m-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -	(2)	8	54-56
43	o-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -	(2)	6	114-116
44	2,4-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	(2)	8	73-75
45	o-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -	(2)	8	56-57
46		(2)	9	99-101

TABLEAU II



TABLEAU II (suite)

	Exemple	R <sup>4</sup>	Procédé	Purifica- tion Note	Point de fu- sion, °C, ou point d'ébul- lition, °C (mm Hg)
5	47	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	(2)	1	75-77 (0,3 mm)
	48	m-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -	(2)	1,5	58-60 (0,05 mm)
10	49	o-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -	(2)	1,10	83-84 (0,55 mm)
	50	o-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -	(2)	10	84-86 (0,05 mm)
	51	p-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -	(2)	11,1	80-83 (1 mm)
15	52	2,6-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	(2)	10,1	56-57
	53	p-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -	(2)	10,4	70-71
	54	o-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -	(2)	1,6	84-86 (0,1 mm)
	55	p-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	(2)	6,2	91,5-93
20	56	m-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -	(2)	1,10	40-42
	57	m-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -	(2)	1,12	72-73 (0,15 mm)
	58	p-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> COCH <sub>2</sub> -	(2)	2	120,5-122
	59	p-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -	(2)	10,4	70-71

25

TABLEAU III

	Exemple	R <sup>3</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Procédé	Purifica- tion Note	Point de fu- sion, °C, ou point d'ébul- lition, °C (mm Hg)
30							
35	60	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	Butadi- ényle		(2)	13	144-146 (0,3 mm)
40	61	o-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	(3)	14	85-86

TABLEAU III (suite)

Exem- ple	R <sup>3</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Procé- dé	Purifi- cation Note	Point de fü- sion, °C, ou point d'ébul- lition, °C (mm Hg)
5						
10	62 2,3-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> 63 m-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> - 64 o-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>	COCH COCH COOH	COOH COOH CCOOH	(3) (3) (3)	15 16 16	187-189 155,5-157 160-162

Notes des tableaux I, II et III

1 - Distillation

2 - Recristallisation dans l'éthanol

3 - Recristallisation dans le cyclohexane

4 - Sublimation

5 - Chromatographie sur silice au moyen de benzène et d'éther

6 - Chromatographie sur silice avec de l'éther

7 - Analyse pour C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>Cl

calculé C, 62,52; H, 6,41; N, 16,83; Cl, 14,19%

trouvé C, 62,39; H, 6,41; N, 16,84; Cl, 14,16%

8 - Sublimation du solide à partir d'un mélange d'éther et d'hexane

9 - Sublimation du solide à partir d'éther

10 - Chromatographie sur silice au moyen de benzène

11 - Chromatographie sur silice au moyen de cyclohexane et d'éther

12 - Chromatographie sur silice au moyen de méthanol

13 - Chromatographie sur silice au moyen de chlorure de méthylène

14 - Recristallisation dans l'éther de pétrole

15 - Recristallisation dans un mélange d'éthanol et d'eau

16 - Recristallisation dans l'éthanol

#### EXAMPLE 65 -

On répète les opérations de la première partie de l'exemple 1 en partant du composé convenable et en réalisant la décarboxylation à 160-175°C pour obtenir le 1-(1-phénéthyl)-1H-1,2,3-triazole sous forme d'un solide blanc fondant à 48-50°C.

#### EXAMPLE 66 -

On répète les opérations de l'exemple 20 en partant

d'azide de 1-(2-chlorophényl)éthyle et de but-2-yne pour obtenir

le 1-l-1-(2-chlorophényl)éthyl-4,5-diméthyl-1H-1,2,3-triazole fondant à 79-80°C.

EXEMPLE 67 -

On répète les opérations de l'exemple 20 en partant

5 d'azide de 1-(2-chlorophényl)éthyle et d'hex-3-yne pour obtenir le 1-l-1-(2-chlorophényl)éthyl-4,5-diéthyl-1H-1,2,3-triazole sous forme d'un solide jaune ayant un indice de réfraction de 1,54321 à 20°C.

EXEMPLE 68 -

10 On répète les opérations de l'exemple 20 en partant d'azide de 1-phényléthyle et d'hex-3-yne pour obtenir le 1-(1-phényléthyl)-4,5-diéthyl-1H-1,2,3-triazole fondant à 78-79°C.

EXEMPLE 69 -

A une suspension de 30,5 g (0,7 mole, dispersion à 57 % en poids dans l'huile) d'hydrure de sodium dans 400 ml d'éther diéthylique, on ajoute lentement 6 ml d'éthanol. On ajoute alors goutte à goutte 50 g (0,7 mole) de 1H-1,2,3-triazole en laissant le mélange au reflux. On agite le mélange de réaction pendant 1 heure à la température ambiante, on y ajoute encore 200 ml d'éther diéthylique, puis on l'agit au reflux pendant 3 heures. On refroidit le mélange de réaction jusqu'à la température ambiante et on y ajoute prudemment 2 ml d'éthanol. On ajoute 100 ml d'éther diéthylique et on filtre la solution, puis on lave le solide avec 200 ml d'hexane et on le sèche sous vide. On utilise sans autre purification le sel de sodium du 1H-1,2,3-triazole.

A une solution de 13,7 g (0,15 mole) de 1H-1,2,3-triazole sous forme de sel de sodium dans 150 ml d'un mélange 1:1 en volume d'éthanol et d'eau, on ajoute goutte à goutte 31,4 g (0,15 mole) de chlorure d'α-méthyl-2,5-dichlorobenzyle. On chauffe le mélange au reflux pendant 24 heures, puis on le refroidit jusqu'à la température ambiante. On sépare une masse gommeuse par décantation du mélange et on dilue le liquide avec 150 ml d'eau, puis on extrait le mélange avec 150 ml de chloroforme. On lave la phase chloroformique à deux reprises à l'eau, puis on la sèche sur du sulfate de magnésium. Après avoir séparé l'agent desséchant par filtration, on chasse le chloroforme sous le vide de la pompe à vide et on soumet le résidu à une chromatographie sur une colonne sèche de gel de silice G. On élue la colonne au moyen d'hexane, puis d'éther diéthylique, pour obtenir le 1-l-1-(2,5-dichlorophényl)-éthyl-1H-1,2,3-triazole sous forme d'un solide blanc fondant à

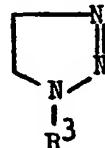
52,5-53,5°C.

EXEMPLES 70 à 74 -

On répète les opérations de l'exemple 69 en partant des composés convenables, pour obtenir les composés repris au tableau 5 IV ci-après.

TABLEAU IV

10



Exemple	R <sup>3</sup>	Point de fusion, °C	Note
15 70	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH=CHCH <sub>2</sub>	81,5-82	1
71	m-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH-	68-70	
20 72	2,6-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> CH-	58-59	
73	o-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH-		2
25 74	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH-	56-57	

## Notes du tableau IV

1 - Le solvant est l'éther diéthylique de diéthylèneglycol

2 - Le produit est purifié par chromatographie sur silice au moyen d'éther.

30 Analyse pour C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>C<sub>1</sub>N<sub>3</sub>  
 calculé C, 59,60; H, 5,46; N, 18,95; Cl, 15,99%  
 trouvé C, 59,40; H, 5,69; N, 18,89; Cl, 15,87%.

EXEMPLE 75 -

On agite et on chauffe au reflux 39 ml (0,63 mole) d'acide propiolique dans 600 ml d'acétone. On ajoute goutte à goutte en 20 minutes 114,3 g (0,63 mole) d'azide de 1-(2-chlorophényl)éthyle. On agite et on chauffe au reflux pendant 24 heures le mélange de réaction qu'on évapore alors à siccité sous le vide de la pompe à vide à 40°C. On refroidit le résidu et on le triture en présence de 300 ml d'un mélange 1:4 en volume d'éther et d'hexane

pour obtenir un solide blanc. Par recristallisation de celui-ci dans l'acétate d'éthyle, on obtient le 1-(2-chlorophényl)éthyl-4-carboxy-1H-1,2,3-triazole fondant à 150°C avec décomposition.

Cn introduit 20 g (0,08 mole) de 1-[1-(2-chlorophényl)-  
5 éthyl]-4-carboxy-1H-1,2,3-triazole dans un ballon à fond rond de  
250 ml et on l'y chauffe au moyen d'un bain d'huile à 160-180°C  
jusqu'au terme du dégagement de dioxyde de carbone. On refroidit  
le résidu et on le dissout dans 200 ml d'acide chlorhydrique à  
20% poids/volume, puis on lave la solution à deux reprises avec  
10 200 ml de chlorure de méthylène. On neutralise la phase aqueuse  
au moyen de carbonate de sodium en granules, puis on l'extract à  
trois reprises à l'éther diéthylique. On sèche la phase organique  
sur du sulfate de magnésium et on l'évapore pour obtenir un liqui-  
de ambre. Le 1-(2-chlorophényl)éthyl-1H-1,2,3-triazole distille  
15 à 142-144°C sous 0,6 mm sous forme d'un liquide jaune pâle.

On peut obtenir l'azide de 1-(2-chlorophényl)éthyle de dé-  
part de la manière suivante.

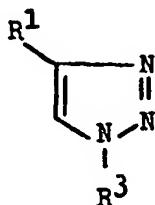
A une solution sous agitation de 81,5 g (1,3 mole) d'azide  
de sodium dans 600 ml d'un mélange 1:1 en volume d'éthanol et d'eau,  
20 on ajoute en une fois 113,5 g (0,65 mole) de chlorure de 1-(2-chloro-  
phényl)éthyle. On chauffe le mélange au reflux pendant 24 heures.  
On chasse d'abord environ la moitié de l'éthanol sous le vide de  
la pompe à vide, puis on extrait le mélange à deux reprises avec  
300 ml d'éther diéthylique. On lave la phase éthérée avec de l'eau  
et on la sèche sur du sulfate de magnésium anhydre. On sépare l'a-  
gent desséchant par filtration et on chasse l'éther diéthylique  
sous le vide de la pompe à vide. On utilise immédiatement l'azide  
de 1-(2-chlorophényl)éthyle ainsi obtenu sous forme d'un résidu.

EXEMPLES 76 à 80 -

30 On répète les opérations décrites à la première partie  
et à la deuxième partie de l'exemple 75 en partant des composés  
convenables pour obtenir les composés repris au tableau V ci-après.

TABLEAU V

35



40

TABLEAU V (suite)

Exemple	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	Point de fusion, °C ou point d'ébullition, °C (mm Hg)
5	76	COOH	$\text{O}-\text{F}-\text{C}_6\text{H}_4-\overset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-$ 136 (décomposition)
	77	H	$\text{O}-\text{F}-\text{C}_6\text{H}_4-\overset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-$ 115 (0,1 mm)
10	78	COOH	$\text{m}-\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\overset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-$ 145 (décomposition)
	79	H	$\text{O}-\text{CF}_3-\text{C}_6\text{H}_4-\overset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-$ 134-135 (1,6 mm)
15	80	H	$\text{O}-\text{Br}-\text{C}_6\text{H}_4-\overset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-$ 143-144 (0,1 mm)

EXEMPLE 81 -

Dans un ballon de 100 ml muni d'un condenseur à air, on admet 10,2 g (0,05 mole) de 3-2-(4-carboxy-1H-1,2,3-triazole-1-yl)éthylindole qu'on chauffe au bain d'huile jusqu'à 200-210°C jusqu'au terme du dégagement du dioxyde de carbone. On refroidit le résidu et on le reprend dans 100 ml de méthanol, puis on le traite au moyen de charbon décolorant au bain de vapeur, on filtre le mélange et on dilue le filtrat avec de l'eau lentement pour faire précipiter le 3-2-(1H-1,2,3-triazole-1-yl)éthylindole sous forme d'un solide fin de couleur crème qui, après séchage sous vide, fond à 104-105°C.

On peut obtenir le composé de départ pour les opérations ci-dessus de la manière suivante.

On mélange une solution de 10,9 g (0,061 mole) de 3-(2-chloroéthyl)indole dans 75 ml d'éthanol avec 7,9 g (0,121 mole) d'azide de sodium dans 50 ml d'eau et on chauffe le mélange au reflux pendant 24 heures. On chasse l'éthanol par distillation sous le vide de la pompe à vide et on dilue le résidu avec 200 ml d'eau, puis on extrait le mélange à l'éther diéthylique. On lave la solution éthérrée avec de l'eau et on la sèche sur du sulfate de magnésium. Par évaporation de l'éther, on obtient le 3-(2-azido-éthyl)indole qu'on caractérise par la présence de bandes spécifiques dans le spectre infrarouge, à savoir à 3350 cm<sup>-1</sup> (N-H d'indole) et 2080 cm<sup>-1</sup> (N<sub>3</sub>).

A une solution au reflux de 4,3 g (0,061 mole) d'acide propiolique dans 75 ml d'acétone, on ajoute goutte à goutte 11,1 g (0,061 mole) de 3-(2-azidoéthyl)indole dans 25 ml d'acétone. On chauffe le mélange au reflux pendant 18 heures. Après refroidissement du mélange de réaction jusqu'à la température ambiante, on ajoute 200 ml d'éther diéthylique et on agite le mélange pour obtenir le 3-[2-(4-carboxy-1H-1,2,3-triazole-1-yl)-éthyl]indole. On isole une seconde récolte en ajoutant 500 ml d'hexane. On recristallise les deux récoltes dans un mélange 1:2 en volume d'acétone et d'éther diéthylique pour obtenir un solide de couleur tan foncé à 192-194°C avec décomposition.

EXEMPLE 82 -

On soumet 18,1 g (0,088 mole) de 1-(2-nitrobenzyl)-1H-1,2,3-triazole à une réduction catalytique dans un appareil de Parr dans 200 ml d'éthanol sous une pression d'hydrogène de 3,5 atmosphères en présence de 1,0 g de charbon palladié à 5% en poids comme catalyseur. La réaction progresse rapidement et est achevée en 30 minutes. On sépare le catalyseur par filtration et on refroidit le filtrat jusqu'à environ -35°C dans un bain de neige carbonique et d'acétone, puis on le refroidit rapidement. On lave le solide à l'éther diéthylique, puis à l'hexane et on le sèche à l'air pour obtenir le 1-(2-aminophényl)-1H-1,2,3-triazole fondant à 122-124°C.

EXEMPLE 83 -

On fait fondre 10 g (0,051 mole) de 1-(2-chlorobenzyl)-1H-1,2,3-triazole par chauffage dans un bain d'huile à 120°C et on ajoute 150 ml d'acide peracétique à 40% en volume dans l'acide acétique à une allure propre à maintenir une température supérieure à 100°C. On chauffe alors le mélange au reflux pendant 1 heure à 105°C. On chasse par distillation la majeure partie de l'acide et on refroidit le résidu jusqu'à la température ambiante, puis on le dilue avec 150 ml d'eau. On alcalinise la solution au moyen de carbonate de sodium, puis on y ajoute de l'hydrogénosulfite de sodium. On extrait le produit au chloroforme et on le recristallise dans un mélange 1:2 en volume d'éthanol et d'éther diéthylique pour obtenir le 1-(2-chlorobenzoyloxy)-1H-1,2,3-triazole fondant à 97,5-98,5°C.

EXEMPLE 84 -

On fait fondre 6,6 g (0,04 mole) de 1-(2-chlorophényl)-1H-1,2,3-triazole, obtenu par décarboxylation du 4,5-dicarboxytri-

azole correspondant, par chauffage dans un bain d'huile jusqu'à 105°C et on ajoute alors goutte à goutte 50 ml d'acide peracétique à 40% en volume dans l'acide acétique. On isole le produit comme décrit à l'exemple 83 et on le recristallise dans un mélange 2:1 en volume d'acétate d'éthyle et d'hexane pour obtenir le 1-(2-chlorophénoxy)-1H-1,2,3-triazole fondant à 102-103°C.

EXEMPLE 85 -

A une suspension agitée de 6,3 g (0,15 mole) d'hydrure de sodium, à 57% en volume dans l'huile minérale, dans 100 ml de diméthylformamide, on ajoute 10,4 g (0,15 mole) de 1H-1,2,3-triazole en solution dans 25 ml de diméthylformamide à une allure propre à maintenir la température à moins de 45°C. Au terme de l'addition, on chauffe le mélange jusqu'à 50°C et on l'agit pendant 1 heure. On refroidit la solution jusqu'à la température ambiante et on y ajoute goutte à goutte 26,3 g (0,15 mole) de chlorure d'o-chlorobenzoyle en maintenant la température au-dessous de 35°C au moyen d'un bain d'eau froide. On agite le mélange à la température ambiante pendant 18 heures. On verse le mélange dans 500 ml d'eau glacée et on le filtre. On reprend le solide résultant dans 100 ml de chloroforme et on lave la solution à deux reprises avec 50 ml d'acide chlorhydrique à 12% poids/volume, puis on la sèche sur du sulfate de magnésium, on la filtre et on évapore le filtrat. Par trituration du concentré en présence d'hexane, on obtient le 1-(2-chlorobenzoyl)-1H-1,2,3-triazole fondant à 76-76,5°C.

EXEMPLE 86 -

A une solution sous agitation de 10,5 g (0,15 mole) de 1H-1,2,3-triazole dans 300 ml de xylène, on ajoute en une fois 18 g (0,15 mole) d'oxyde de styrène. On agite le mélange et on le chauffe au reflux pendant 5 heures. Après refroidissement jusqu'à la température ambiante durant la nuit, une substance huileuse insoluble dans le xylène se sépare du mélange de réaction. On chasse par distillation les impuretés à bas point d'ébullition, c'est-à-dire bouillant au-dessous de 135°C sous 0,1 mm Hg, et on solidifie le résidu rougeâtre par trituration dans 100 ml d'éther diéthylique. On soumet le solide à une sublimation sous vide avec chauffage, puis on chromatographie le produit sur une colonne de gel de silice G avec élution au moyen d'éther diéthylique, au moyen de chloroforme et au moyen d'un mélange 95:5 en volume de chloroforme et de méthanol dans l'ordre. On obtient ainsi comme produit le 1-(1-phényl-1-hydroxyéthyl)-1H-1,2,3-triazole fondant à 88-90°C.

EXEMPLE 87 -

A une solution sous agitation de 8,5 g (0,04 mole) de chlorure de 1-(2-chlorophényl)-2-méthylpropyle dans 50 ml d'un mélange 1:1 en volume d'éthanol et d'eau, on ajoute en une fois 5,4 g (0,08 mole) d'azide de sodium. On chauffe le mélange au reflux pendant 24 heures, puis on le dilue avec 200 ml d'eau et on extrait le tout à l'éther diéthylique. On sèche la phase éthérée sur du sulfate de magnésium et on sépare l'agent desséchant par filtration. Par élimination de l'éther sous le vide de la pompe à vide, on obtient l'azide correspondant qu'on utilise au stade suivant sans autre purification. On chauffe au reflux une solution sous agitation de 4,5 g (0,04 mole) d'acide acétylénedicarboxylique dans 75 ml d'acétone et on y ajoute en une fois 8,4 g de l'azide ci-dessus. On agite le mélange de réaction et on le chauffe au reflux pendant 24 heures. On triture en présence de 25 ml de chloroforme le résidu obtenu par élimination de l'acétone sous le vide de la pompe à vide et on sépare le solide par filtration. On évapore le filtrat à siccité sous le vide de la pompe à vide. On ajoute au résidu 25 ml d'une solution saturée de bicarbonate de sodium et on extrait le mélange à l'éther diéthylique. On acidifie la phase aqueuse jusqu'à pH 1 et on l'extract à nouveau à l'éther diéthylique. On chasse l'éther sous le vide de la pompe à vide et on décarboxyle le résidu par chauffage à 185-190°C pendant 1 heure. Par refroidissement, on fait se solidifier le produit qu'on soumet alors à une sublimation sous vide avec chauffage pour obtenir le 1-/1-(2-chlorophényl)-2-méthyl-propyl/-1H-1,2,3-triazole sous forme d'un solide jaune pâle fondant à 66-68°C.

EXEMPLE 88 -

A une solution sous agitation de 4,6 g (0,2 mole) de sodium métallique ayant réagi dans 200 ml d'éthanol absolu, on ajoute en une fois 25 g (0,2 mole) d'acétoacétate d'éthyle. Après 10 minutes d'agitation, on ajoute goutte à goutte en 10 minutes 36,3 g (0,2 mole) d'azide de 1-(2-chlorophényl)éthyle dont la préparation a été décrite à l'exemple 75. On chauffe le mélange au reflux pendant 20 heures. On refroidit le mélange jusqu'à la température ambiante et on isole le solide par filtration. On évapore le filtrat à siccité sous le vide de la pompe à vide à 40°C. On ajoute au résidu 200 ml d'éther diéthylique et on filtre le mélange. On ajoute au filtrat 300 ml d'une solution éthérée saturée de chlorure d'hydrogène et on lave le mélange avec un égal volume

d'eau. Les phases se séparent rapidement et on fait précipiter un solide blanc de la phase organique. Après recristallisation dans l'acétate d'éthyle et séchage à 60°C pendant une nuit, on obtient le 1-[1-(2-chlorophénol)éthyl]-4-carboxy-5-méthyl-1H-1,2,3-triazole fondant à 190°C avec décomposition.

EXEMPLE 89 -

À une solution de méthylate de sodium fraîchement préparée à partir de 1,5 g (0,066 mole) de sodium métallique dans 100 ml de méthanol, on ajoute 10,0 g (0,066 mole) de 1-cyanoacetylpiridine et on agite le mélange pendant 15 minutes. On ajoute goutte à goutte 11,0 g (0,066 mole) d'azide d'o-chlorobenzyle et on agite le mélange jusqu'au lendemain à la température ambiante, puis au reflux pendant 3 heures. On verse le mélange refroidi sur 1.000 ml d'eau et on extrait le produit avec 200 ml de chlorure de méthylène. On lave la phase organique avec de l'eau et on la sèche sur du sulfate de magnésium. On concentre la solution jusqu'à 50 ml au bain de vapeur et on ajoute au concentré 50 ml d'hexane pour obtenir un solide jaune. Par recristallisation dans 30 ml de méthanol, on obtient le 5-amino-1-(2-chlorophénolméthyl)-4-(1-pipéridinecarbonyl)-1H-1,2,3-triazole sous forme d'un solide blanc fondant à 136-137°C.

EXEMPLE 90 -

On répète les opérations de l'exemple 89 en prenant de l'azide de 1-(2-chlorophénol)éthyle pour obtenir le 5-amino-1-[1-(2-chlorophénol)éthyl]-4-(1-pipéridinecarbonyl)-1H-1,2,3-triazole sous forme d'un solide blanc fondant à 133-134°C.

EXEMPLE 91 -

On agite 2,5 g (0,01 mole) de 1-(2-acétoxybenzyl)-1H-1,2,3-triazole dans 25 ml d'une solution à 10% poids/volume d'hydroxyde de sodium sous chauffage au bain de vapeur pendant 2 heures. On refroidit le mélange jusqu'à la température ambiante et on l'extract à l'éther diéthylique. On acidifie lentement et prudemment la phase aqueuse jusqu'à pH 4, puis on la filtre et on extrait le filtrat au chloroforme, après quoi on lave l'extrait à l'eau, on le sèche sur du sulfate de magnésium, on le filtre et on évapore le filtrat sous le vide de la pompe à vide. On purifie le 1-(2-hydroxybenzyl)-1H-1,2,3-triazole résultant par chromatographie sur une colonne de gel de silice G au moyen d'éther diéthylique comme éluant.

On peut obtenir le 1-(2-acétoxybenzyl)-1H-1,2,3-triazole de départ de la manière suivante.

On incorpore par agitation 37,5 g (0,25 mole) d'acétate

d'o-crésyle dans 400 ml de tétrachlorure de carbone et on y ajoute en une fois 0,5 g de peroxyde de benzoyle. On ajoute graduellement en 10 minutes 44,4 g (0,25 mole) de N-bromosuccinimide. On chauffe le mélange au reflux pendant 4 heures, puis on le refroidit jusqu'à la température ambiante. On sépare le solide par filtration, on le lave avec 200 ml de tétrachlorure de carbone et on le rejette ensuite. On mélange le filtrat et les liqueurs de lavage et on en chasse le solvant sous le vide de la pompe à vide. On obtient comme résidu de l'acétate de 2-bromométhylphényle.

10 A une solution sous agitation de 32,5 g (0,5 mole) d'azide de sodium dans 200 ml d'éthanol aqueux à 95% en volume, on ajoute en une fois 57,3 g (0,25 mole) d'acétate de 2-bromométhylphényle. On chauffe le mélange au reflux pendant 24 heures. On chasse presque la totalité du solvant sous le vide de la pompe à vide et on reprend le résidu dans 250 ml d'eau, puis on extrait la solution à deux reprises avec 150 ml d'éther diéthylique. On lave la phase éthérrée avec de l'eau et on la sèche sur du sulfate de magnésium. On sépare l'agent desséchant par filtration et on chasse l'éther du filtrat sous le vide de la pompe à vide. On utilise directement l'acétate de 2-azidométhylphényle résultant au stade suivant.

15 On agite 26,1 g (0,25 mole) d'acide acétylénedicarboxylique dans 250 ml d'acétone et on chauffe le mélange jusqu'à la température de reflux. On ajoute goutte à goutte pendant 10 minutes 47,8 g (0,25 mole) d'acétate de 2-azidométhylphényle. On chauffe le mélange au reflux sous agitation pendant 24 heures. On refroidit alors le mélange et on en chasse le solvant sous le vide de la pompe à vide. On triture le résidu en présence d'éther diéthylique et d'hexane pour obtenir le 1-(2-acétoxybenzyl)-1H-1,2,3-triazole sous forme d'un solide.

20 25 30 On décarboxyle ce produit par chauffage dans un bain d'huile à 170-200°C jusqu'au terme du dégagement de dioxyde de carbone. On refroidit le résidu et on le purifie par chromatographie sur une colonne de gel de silice G au moyen d'hexane et d'éther comme éluants, pour obtenir le 1-(2-acétoxybenzyl)-1H-1,2,3-triazole.

35 EXEMPLE 92 -

On met 2,7 g (0,01 mole) de 1-(4-acétoxy-2-chlorobenzyl)-1H-1,2,3-triazole en suspension dans 25 ml d'eau dans un becher de 50 ml et on y ajoute graduellement 4,6 g (0,04 mole) de carbonate de sodium. On chauffe le mélange en l'agitant de temps à autre

pendant 90 minutes au bain de vapeur, puis on le refroidit jusqu'à la température ambiante et on l'extract avec un égal volume d'éther diéthylique. On acidifie graduellement la phase aqueuse au moyen d'acide concentré jusqu'à pH 4. On sépare le solide par filtration 5 et on le lave avec 30 ml d'éther diéthylique et 30 ml d'hexane. On purifie le solide par chromatographie sur une colonne sèche de gel de silice G au moyen d'éther diéthylique pour obtenir le 1-(4-hydroxy-2-chlorobenzyl)-1H-1,2,3-triazole sous forme d'un solide blanc fondant à 176-178°C.

10 On peut obtenir le 1-(4-acétoxy-2-chlorobenzyl)-1H-1,2,3-triazole de départ de la manière suivante.

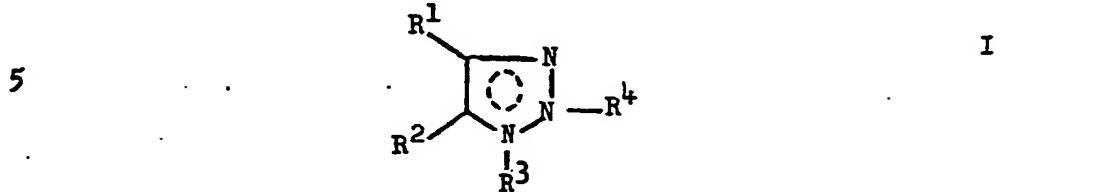
On dissout 44,5 g (0,24 mole) d'acétate de 4-chloro-3-méthylphényle dans 400 ml de tétrachlorure de carbone et on ajoute en une fois 0,8 g de peroxyde de benzoyle. On ajoute graduellement en 10 minutes 42,7 g (0,24 mole) de N-bromosuccinimide. 15 On chauffe le mélange de réaction au reflux pendant 2 heures, puis on le refroidit jusqu'à la température ambiante. On sépare le solide par filtration, on le lave avec 200 ml de tétrachlorure de carbone, puis on le rejette. On combine le filtrat et les liqueurs 20 de lavage et on en chasse le solvant sous le vide de la pompe à vide. On obtient l'acétate de 3-(bromométhyl)-4-chlorophényle comme résidu.

A une suspension agitée de 6,8 g (0,075 mole) de triazole sous forme de sel de sodium dans 100 ml d'éther diéthylique 25 de diéthylèneglycol sec, on ajoute prudemment en une fois 19,8 g (0,075 mole) d'acétate de 4-(bromométhyl)-4-chlorophényle. Après que la température de réaction soit tombée de 50°C jusqu'à la température ambiante, à savoir après environ 1 heure, on chauffe le mélange au reflux pendant 4 heures. On refroidit le mélange et on en sépare par filtration un solide soluble dans l'eau. On dilue le filtrat avec 400 ml d'eau et on extrait la solution à deux reprises avec 350 ml d'éther diéthylique. On lave la phase éthérée à quatre reprises avec 300 ml d'eau, une fois avec un égal volume d'une solution saturée de chlorure de sodium et on la sèche sur du sulfate de magnésium. 30 On sépare l'agent desséchant par filtration et on amène le filtrat à siccité sous le vide de la pompe à vide. On soumet le résidu à une chromatographie sur une colonne de gel de silice G au moyen d'hexane, d'un mélange 1:1 en volume d'éther diéthylique et d'hexane et d'éther dans l'ordre comme éluants. On absorbe alors le produit partiellement pur sur du gel de silice G 35 40

dans une colonne de Nylon de 60 cm x 4,4 cm qu'on élue à l'éther diéthylique et on découpe la colonne à intervalles de 2,5 cm. On désorbe au moyen d'éther diéthylique un segment presque pur et on sépare la silice par filtration. On amène le filtrat à siccité, 5 on dissout le résidu dans 5 ml de chloroforme et on dépose des gouttes de cette solution sur deux plaques de chromatographie en couche mince de 20 cm x 20 cm et d'une épaisseur de 2.000 microns qu'on élue à deux reprises à l'éther diéthylique. On désorbe le 1-(4-acétoxy-2-chlorobenzyl)-1H-1,2,3-triazole pur au moyen d'éther 10 diéthylique de la silice détachée des plaques, le  $R_f$  étant de 0,5 à 0,8.

REVENDEICATIONS.

## 1 - Composé de formule:



où R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> indépendamment sont choisis parmi l'atome d'hydrogène  
 10 et les radicaux carboxyle, phényle, alkyle de 1 à 4 atomes de carbone, amino, 1-pipéridinecarbonyle et hydroxyalkyle de 1 à 4 atomes de carbone, ou bien R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> représentent ensemble un radical 1,3-butadiénylène, de manière à former un cycle benzénique avec les deux atomes de carbone du cycle de triazole auquel ils  
 15 sont unis, l'un des symboles R<sup>3</sup> et R<sup>4</sup>, en association avec le cercle en pointillés, représente deux doubles liaisons, étant entendu que  
     (a) lorsque R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> représentent des atomes d'hydrogène,  
     R<sup>3</sup> représente un radical choisi parmi les radicaux alkyle de 4 à 6 atomes de carbone, phénylalkyle de 8 à 12 atomes de carbone dont  
 20 le radical alkyle est en chaîne droite, phénylalkyle de 8 à 12 atomes de carbone dont le radical alkyle est en chaîne ramifiée; phényl-alkyle de 7 à 12 atomes de carbone dont le cycle phénylique porte 2, 3 ou 4 atomes d'halogène; phénylalkyle de 8 à 12 atomes de carbone dont le cycle phénylique porte 5 atomes d'halogène; naphtyl-  
 25 alkyle de 11 à 16 atomes de carbone dont le cycle naphtylique porte 1 atome d'halogène; phénylalkyle de 7 à 12 atomes de carbone qui porte 1 atome d'halogène en ortho ou méta; phénylalkyle de 8 à 12 atomes de carbone qui porte un atome d'halogène en para; phénylalkyle de 7 à 12 atomes de carbone dont le cycle phényli-  
 30 que porte 1, 2 ou 3 radicaux alkyle de 1 à 4 atomes de carbone; phénylalkyle dont le radical alkyle compte 1 à 6 atomes de carbone et qui porte un radical alkoxy de 1 à 4 atomes de carbone en ortho ou méta; phénylalkyle de 7 à 12 atomes de carbone dont le cycle phénylique porte 1, 2 ou 3 radicaux halogénoalkyle de 1 à 4 ato-  
 35 mes de carbone comptant 1 à 5 atomes d'halogène; alkyle de 1 à 6 atomes de carbone qui porte un radical cycloalkyle de 3 à 8 atomes de carbone; benzoylalkyle de 8 à 13 atomes de carbone qui porte 1, 2 ou 3 atomes d'halogène; thiénylalkyle de 5 à 10 atomes de carbone; phénylalkyle de 7 à 12 atomes de carbone dont le cycle phénylique porte un radical cyano; phénylalkyle de 7 à 12 atomes de

carbone dont le cycle phénylique porte un radical nitro; benzhydryle dont le cycle phénylique porte 1 à 6 atomes d'halogène; cinnamyle dont le cycle phénylique porte 1, 2 ou 3 atomes d'halogène; phénylalkyle de 7 à 12 atomes de carbone dont le cycle phénylique porte 1, 2 ou 3 radicaux alkoxy carbonyle de 1 à 4 atomes de carbone; quinoléylalkyle de 10 à 15 atomes de carbone; phénylalkyle de 7 à 12 atomes de carbone dont le cycle phénylique porte 1, 2 ou 3 radicaux hydroxyle; phénylalkényle de 8 à 12 atomes de carbone; 3-indolealkyle de 9 à 14 atomes de carbone; phénylalkyle de 7 à 12 atomes de carbone dont le cycle phénylique porte 1, 2 ou 3 radicaux amino; phénylalkoxy de 7 à 12 atomes de carbone dont le cycle phénylique porte 1, 2 ou 3 atomes d'halogène; chlorophénoxyalkyle de 7 à 12 atomes de carbone; chlorohydroxyphénylalkyle de 7 à 12 atomes de carbone; phénoxy portant 1, 2 ou 3 atomes d'halogène; benzoyle portant 1, 2 ou 3 atomes d'halogène et phénylalkyle de 7 à 12 atomes de carbone dont le radical alkyle porte 1, 2 ou 3 radicaux hydroxyle;

(b) lorsque R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> représentent des atomes d'hydrogène, R<sup>4</sup> représente un radical choisi parmi les radicaux phénylalkyle de 7 à 12 atomes de carbone; phénylalkyle de 7 à 12 atomes de carbone qui porte un atome d'halogène en ortho; phénylalkyle de 7 à 12 atomes de carbone qui porte un atome de chlore en méta; phénylalkyle de 7 à 12 atomes de carbone qui porte un atome de brome en para; phénylalkyle de 7 à 12 atomes de carbone dont le cycle phénylique porte 2 ou 3 atomes d'halogène; phénylalkyle de 7 à 12 atomes de carbone dont le cycle phénylique porte un radical alkyle de 1 à 4 atomes de carbone monohalogéné, dihalogéné ou trihalogéné; phénylalkyle de 7 à 12 atomes de carbone dont le cycle phénylique porte 1, 2 ou 3 radicaux alkyle de 1 à 4 atomes de carbone; pyridylalkyle de 6 à 9 atomes de carbone et benzoylalkyle de 8 à 13 atomes de carbone dont le cycle phénylique porte 1, 2 ou 3 atomes d'halogène;

(c) lorsque R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> sont choisis indépendamment parmi l'atome d'hydrogène et les radicaux carboxyle, phényle, alkyle de 1 à 4 atomes de carbone, amino, 1-pipéridinocarbonyle et hydroxyalkyle de 1 à 4 atomes de carbone, pour autant qu'au moins l'un des symboles R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> ne représente pas l'atome d'hydrogène, R<sup>3</sup> représente un radical choisi parmi les radicaux alkyle de 6 atomes de carbone; phénylalkyle de 8 à 12 atomes de carbone dont le radical alkyle est ramifié; phénylalkyle de 7 à 12 atomes de carbone

dont le cycle phénylique porte 1, 2 ou 3 atomes d'halogène et phénylalkyle de 7 à 10 atomes de carbone dont le cycle phénylique porte 1, 2 ou 3 radicaux halogénoalkyle de 1 à 4 atomes de carbone comptant 1 à 5 atomes d'halogène;

5 (d) lorsque R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> représentent ensemble un radical 1,3-butadiényle, l'un des symboles R<sup>3</sup> et R<sup>4</sup> représente un radical choisi parmi les radicaux phénylalkyle de 8 à 10 atomes de carbone et phénylalkyle de 7 à 10 atomes de carbone dont le cycle phénylique porte 2, 3 ou 4 atomes d'halogène.

10 2 - Composé suivant la revendication 1 qui répond à la formule I où (a) lorsque R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> représentent des atomes d'hydrogène, R<sup>3</sup> représente un radical choisi parmi les radicaux phénylalkényle de 8 à 12 atomes de carbone; 3-indolealkyle de 9 à 14 atomes de carbone; phénylalkyle de 7 à 12 atomes de carbone dont le cycle phénylique porte 1, 2 ou 3 radicaux amino; phénylalkoxy de 7 à 12 atomes de carbone dont le cycle phénylique porte 1, 2 ou 3 atomes d'halogène; phénoxy portant 1, 2 ou 3 atomes d'halogène et benzoyle portant 1, 2 ou 3 atomes d'halogène, et (c) lorsque R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> sont choisis indépendamment parmi l'atome d'hydrogène et les radicaux 15 carboxyle, phényle, alkyle de 1 à 4 atomes de carbone, amino, 1-pipéridinocarbonyle et hydroxyalkyle de 1 à 4 atomes de carbone, étant entendu qu'au moins l'un des symboles R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> représente un radical amino ou 1-pipéridinocarbonyle, R<sup>3</sup> représente un radical choisi parmi les radicaux alkyle de 6 atomes de carbone; phényl- 20 alkyle de 8 à 12 atomes de carbone dont le radical alkyle est ramifié; phénylalkyle de 7 à 12 atomes de carbone dont le cycle phénylique porte 1, 2 ou 3 atomes d'halogène et phénylalkyle de 7 à 10 atomes de carbone dont le cycle phénylique porte 1, 2 ou 3 radicaux halogénoalkyle de 1 à 4 atomes de carbone comprenant 1 à 5 25 atomes d'halogène.

3 - Composé suivant la revendication 1 dans la formule duquel pour le groupe (a) R<sup>3</sup> représente un radical choisi parmi les radicaux hexyle, phénéthyle, phénylpropyle, 1-phénéthyle, dichlorobenzyle, trichlorobenzyle, 1-(dichlorophényl)éthyle, chloro- 35 naphtylméthyle, 1-(2-chlorophényl)éthyle, 2-iodobenzyle, 2-fluorobenzyle, 3-chlorobenzyle, 2-chlorobenzyle, 3-fluorobenzyle, 2-bromo-benzyle, (2-chlorophényl)propyle, (2-chlorophényl)pentyle, 3-bromo-benzyle, 1-(2-chlorophényl)propyle, 1-(2-fluorophényl)éthyle, 1-(2-bromophényl)éthyle, 1-(2-chlorophényl)-2-méthylpropyle, 1-(4-chloro- 40 phényl)éthyle, méthylbenzyle, 2-méthoxybenzyle, trifluorométhylben-

zyle, 1-(trifluorométhylphényl)éthyle, cyclohexylméthyle, fluoro-benzoyméthyle, fluorobenzoyléthyle, thiénylméthyle, cyanobenzyle, nitrobenzyle, chlorobenzhydryle, chlorocinnamyle, méthoxycarbonylbenzyle, quinoléylméthyle, hydroxybenzyle, 3-phénylprop-2-ényle,

5 3-indolyléthyle, aminobenzyle, chlorobenzylxy, chlorophénoxyéthyle, chlorohydroxybenzyle, chlorophénoxy, fluorobenzoyle, chlorobenzoyle et 1-hydroxy-1-phénéthyle, pour le groupe (b) R<sup>4</sup> représente un radical choisi parmi les radicaux phénéthyle, 2-fluorobenzyle, 2-bromobenzyle, 2-chlorobenzyle, 3-chlorobenzyle, 4-bromobenzyle,

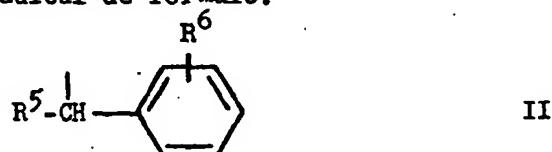
10 dichlorobenzyle, trifluorométhylbenzyle, méthylbenzyle, pyridyl-méthyle, fluorobenzoyléthyle et fluorobenzoylméthyle; pour le groupe (c), R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> sont choisis parmi l'atome d'hydrogène et les radicaux carboxyle, phényle, méthyle, éthyle, amino, 1-pipéridine-carbonyle et hydroxyméthyle et R<sup>3</sup> est choisi parmi les radicaux

15 hexyle, phénéthyle, dichlorobenzyle, chlorobenzyle, 1-(chlorophényl)-éthyle, 1-(fluorophényl)-éthyle et trifluorobenzyle et, pour le groupe (d) R<sup>3</sup> ou R<sup>4</sup> est choisi parmi les radicaux phénéthyle, phényl-propyle et dichlorobenzyle.

4 - Composé suivant la revendication 1 dans la formule duquel R<sup>4</sup> en association avec le cercle en pointillés représente deux doubles liaisons, R<sup>1</sup> représente un atome d'hydrogène et R<sup>2</sup> représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle.

5 - Composé suivant la revendication 4 dans la formule duquel R<sup>3</sup> représente un radical de formule:

25



où R<sup>5</sup> représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, éthyle ou isopropyle et R<sup>6</sup> représente un atome de chlore en 2, un atome de brome en 2, un atome de brome en 3, un atome de chlore en 4, deux atomes de chlore en 2 et 3, deux atomes de chlore en 2 et 5 ou deux atomes de chlore en 2 et 6, mais à l'exclusion du 1-(4-chlorobenzyl)-1H-1,2,3-triazole.

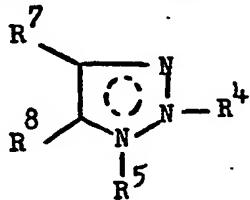
35 6 - Composé suivant la revendication 1 qui est choisi parmi le 1-(2-chlorobenzyl)-1H-1,2,3-triazole, le 1-(3-(2-chlorophényl)propyl)-1H-1,2,3-triazole, le 1-(3-bromobenzyl)-1H-1,2,3-triazole, le 1-(2,4-dichlorobenzyl)-1H-1,2,3-triazole, le 1-(2-iodobenzyl)-1H-1,2,3-triazole, le 1-(2,3,6-trichlorobenzyl)-1H-1,2,3-triazole, le 1-(2,6-dichlorobenzyl)-1H-1,2,3-triazole, le 1-(2,5-

dichlorobenzyl)-1H-1,2,3-triazole, le 1-(2-hydroxybenzyl)-1H-1,2,3-triazole, le 1-l-(2,5-dichlorophényl)éthyll-1H-1,2,3-triazole, le 1-l-(2,6-dichlorophényl)éthyll-1H-1,2,3-triazole, le 1-l-(2-fluorophényl)éthyll-1H-1,2,3-triazole, le 1-l-(2-bromophényl)-éthyll-1H-1,2,3-triazole, le 3-l-(1H-1,2,3-triazole-1-yl)-éthyll-indole et le 1-l-(2-chlorophényl)-2-méthylpropyll-1H-1,2,3-triazole.

7 - Composé suivant la revendication 1 qui est le 1-l-(2-chlorophényl)éthyll-1H-1,2,3-triazole.

10 8 - Procédé pour produire un composé suivant la revendication 1, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> et R<sup>4</sup> ayant les significations indiquées à la revendication 1, caractérisé en ce que :

(1) pour préparer un composé dans la formule duquel R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> représentent tous deux des atomes d'hydrogène, on  
15 décarboxyle un composé de formule:

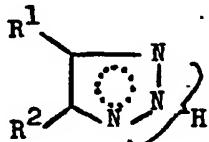


20

où chacun des symboles R<sup>7</sup> et R<sup>8</sup> représente indépendamment l'atome d'hydrogène ou le radical carboxyle, étant entendu qu'au moins l'un d'entre eux représente un radical carboxyle;

25

(2) on fait réagir un triazole de formule:



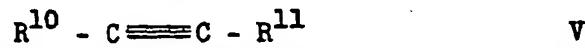
30

où le cercle en pointillés représente deux doubles liaisons et l'atome d'hydrogène est uni à l'un quelconque des trois atomes d'azote, avec un composé de formule :



35 où R<sup>9</sup> a la signification indiquée dans la revendication 1 à propos de R<sup>3</sup>, lorsque R<sup>4</sup> forme avec le cercle en pointillés deux doubles liaisons, ou bien R<sup>9</sup> a la signification indiquée dans la revendication 1 à propos de R<sup>4</sup> lorsque R<sup>3</sup>, en association avec le cercle en pointillés, représente deux doubles liaisons et X représente un  
40 atome de chlore, de brome ou d'iode;

(3) pour préparer un composé dans la formule duquel  $R^4$ , en association avec le cercle en pointillés, représente deux doubles liaisons et chacun des symboles  $R^1$  et  $R^2$  indépendamment représente un atome d'hydrogène ou un radical carboxyle, phényle, alkyle, 5 1-pipéridinocarbonyle ou hydroxyalkyle, on fait réagir un acétylène de formule :



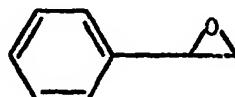
où chacun des symboles  $R^{10}$  et  $R^{11}$  indépendamment représente un atome d'hydrogène ou un radical carboxyle, phényle, alkyle de 10 à 4 atomes de carbone, 1-pipéridinocarbonyle ou hydroxyalkyle de 1 à 4 atomes de carbone, avec un azide de formule :



(4) pour préparer un composé dans la formule duquel  $R^3$  représente un radical phénylalkyle portant 1, 2 ou 3 radicaux amino, 15 on réduit le dérivé correspondant dont un radical phénylalkyle portant 1, 2 ou 3 radicaux nitro;

(5) pour préparer un composé dans la formule duquel  $R^3$  représente un radical phénylalkoxy portant 1, 2 ou 3 atomes d'halogène ou phenoxy portant 1, 2 ou 3 atomes d'halogène, on oxyde 20 le dérivé correspondant comprenant un radical phénylalkyle portant 1, 2 ou 3 atomes d'halogène ou phényle portant 1, 2 ou 3 atomes d'halogène, respectivement, au moyen d'un peracide;

(6) pour obtenir un composé dans la formule duquel  $R^3$  représente un radical 2-hydroxy-2-phénéthyle, on fait réagir un époxyde de formule :



VII

30

avec un triazole de formule IV ci-dessus;

(7) pour obtenir un composé dans la formule duquel  $R^1$  représente un radical carboxyle ou 1-pipéridinocarbonyle et  $R^2$  représente un radical amino ou alkyle, cependant que  $R^4$ , en association 35 avec le cercle en pointillés, représente deux doubles liaisons, on fait réagir un composé de formule:



où  $R^{12}$  représente un radical alkoxy de 1 à 4 atomes de carbone, hydroxyle ou 1-pipéridinyle et  $R^{13}$  représente un radical alkyle 40 de 1 à 4 atomes de carbone ou cyano, avec un azide de la formule

VI ci-dessus, ou bien

(8) pour obtenir un composé dans la formule duquel R<sup>3</sup> représente un radical phénylalkyle portant 1, 2 ou 3 radicaux hydroxyle, on hydrolyse le radical alkoxy carbonyle d'un triazole 5 dont le radical correspondant à R<sup>3</sup> est un radical phénylalkyle portant 1, 2 ou 3 radicaux alkoxy carbonyle de 1 à 6 atomes de carbone.

9 - Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend un triazole suivant la revendication 1, en association avec un véhicule ou diluant pharmaceutiquement acceptable.

10 10 - Composition suivant la revendication 9, caractérisée en ce qu'elle se présente sous une forme convenant pour l'administration par voie orale.

**BJ**

French Patent No. 2 329 275 A1

---

Job No.: 166-105569

Ref.: FR2329275

Translated from French by the McElroy Translation Company  
800-531-9977      [customerservice@mcelroytranslation.com](mailto:customerservice@mcelroytranslation.com)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

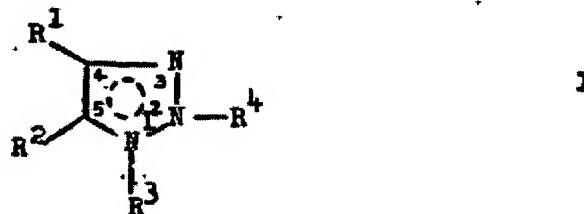
FRENCH REPUBLIC  
 NATIONAL INSTITUTE OF INDUSTRIAL PROPERTY  
 PATENT APPLICATION NO. 2 329 275 A1

Int. Cl. <sup>2</sup> :	A 61 K 31/41 C 07 D 249/00
Filing No.:	76 32136
Filing Date:	October 25, 1976, at 4:21 p.m.
Date of Public Access to the Application:	May 27, 1977, B.O.P.I. - "Listes" No. 21
 Priority	
Date:	October 28, 1975
Country:	United States of America
No.:	626.140, patent application in the names of Alfred David Miller, Bipin B. Chaudhari and Robert K. Kubena

SUBSTITUTED TRIAZOLES

Applicant:	Company known as: ICI UNITED STATES INC., residing in the United States of America
Agent:	Rinuy Simonnot, Santarelli

The present invention relates to 1,2,3-triazoles having a tranquilizing effect.  
 The invention relates to a triazole of formula:



THIS PAGE BLANK (USPTO)

where R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup>, independently, are chosen from the hydrogen atom and the following radicals: carboxyl, phenyl, alkyl having 1-4 carbon atoms, amino, 1-piperidinocarbonyl and hydroxyalkyl having 1-4 carbon atoms, or R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> together represent a 1,3-butadienylene radical, to form a benzene ring with the two carbon atoms of the triazole ring to which they are attached, one of the symbols R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup>, in combination with the circle drawn with a dotted line, represents two double bonds, it being understood that

(a) when R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> represent hydrogen atoms, R<sup>3</sup> represents a radical chosen from the following radicals: alkyl having 4-6 carbon atoms, phenylalkyl having 8-12 carbon atoms whose alkyl radical is a straight chain, phenylalkyl having 8-12 carbons whose alkyl radical is a branched chain; phenylalkyl having 7-12 carbon atoms whose phenyl ring bears 2, 3 or 4 halogen atoms; phenylalkyl having 8-12 carbon atoms whose phenyl ring bears 5 halogen atoms; naphthylalkyl having 11-16 carbon atoms whose naphthyl ring bears 1 halogen atom; phenylalkyl having 7-12 carbon atoms, and bearing 1 halogen atom in the ortho or meta position; phenylalkyl having 8-12 carbon atoms, and bearing 1 halogen atom in the para position; phenylalkyl having 7-12 carbon atoms, whose phenyl ring bears 1, 2 or 3 alkyl radicals having 1-4 carbon atoms; phenylalkyl whose alkyl radical contains 1-6 carbon atoms and bearing an alkoxy radical having 1-4 carbon atoms in the ortho or meta position; phenylalkyl having 7-12 carbon atoms, whose phenyl ring bears 1, 2 or 3 halogenoalkyl radicals having 1-4 carbon atoms containing 1-5 halogen atoms; alkyl having 1-6 carbon atoms, and bearing a cycloalkyl radical having 3-8 carbon atoms; benzoylalkyl having 8-13 carbon atoms, and bearing 1, 2 or 3 halogen atoms; thienylalkyl having 5-10 carbon atoms; phenylalkyl having 7-12 carbon atoms, whose phenyl ring bears a cyano radical; phenylalkyl having 7-12 carbon atoms, whose phenyl ring bears a nitro radical; benzhydryl, whose phenyl ring bears 1-6 halogen atoms; cinnamyl, whose phenyl ring bears 1, 2 or 3 halogen atoms; phenylalkyl having 7-12 carbon atoms, whose phenyl ring bears 1, 2 or 3 alkoxy carbonyl radicals having 1-4 carbon atoms; quinoleylalkyl having 10-15 carbon atoms; phenylalkyl having 7-12 carbon atoms, whose phenyl ring bears 1, 2 or 3 hydroxyl radicals; phenylalkenyl having 8-12 carbon atoms; 3-indolealkyl having 9-14 carbon atoms; phenylalkyl having 7-12 carbon atoms, whose phenyl ring bears 1, 2 or 3 amino radicals; phenylalkoxy having 7-12 carbon atoms, whose phenyl ring bears 1, 2 or 3 halogen atoms; chlorohydroxyphenylalkyl having 7-12 carbon atoms; chlorohydroxyphenylalkyl having 7-12 carbon atoms; phenoxy bearing 1, 2 or 3 halogen atoms; benzoyl bearing 1, 2 or 3 halogen atoms, and phenylalkyl having 7-12 carbon atoms, whose alkyl radical bears 1, 2 or 3 hydroxyl radicals;

(b) when R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> represent hydrogen atoms, R<sup>4</sup> represents a radical chosen from the following radicals: phenylalkyl having 7-12 carbon atoms; phenylalkyl having 7-12 carbon

THIS PAGE BLANK (USPTO)

atoms, and bearing 1 halogen atom in the ortho position; phenylalkyl having 7-12 carbon atoms, and bearing 1 chlorine atom in the meta position; phenylalkyl having 7-12 carbon atoms, and bearing 1 bromine atom in the para position; phenylalkyl having 7-12 carbon atoms, whose phenyl ring bears 2 or 3 halogen atoms; phenylalkyl having 7-12 carbon atoms, whose phenyl ring bears an alkyl radical having 1-4 monohalogenated, dihalogenated or trihalogenated carbon atoms; phenylalkyl having 7-12 carbon atoms, whose phenyl ring bears 1, 2 or 3 alkyl radicals having 1-4 carbon atoms; pyridylalkyl having 6-9 carbon atoms and benzoylalkyl having 8-13 carbon atoms, whose phenyl ring bears 1, 2 or 3 halogen atoms;

(c) when R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are chosen, independently, from the hydrogen atom and the following radicals: carboxyl, phenyl, alkyl having 1-4 carbon atoms, amino, 1-piperidinocarbonyl and hydroxyalkyl having 1-4 carbon atoms, provided that at least one of the symbols R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> does not represent the hydrogen atom, R<sup>3</sup> represents a radical chosen from the alkyl radicals having 6 carbon atoms; phenylalkyl having 8-12 carbon atoms, whose alkyl radical is branched; phenylalkyl having 7-12 carbon atoms, whose phenyl ring bears 1, 2 or 3 halogen atoms and phenylalkyl having 7-10 carbon atoms, whose phenyl ring bears 1, 2 or 3 halogenoalkyl radicals having 1-4 carbon atoms containing 1-5 halogen atoms;

(d) when R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> together represent a 1,3-butadienylene radical, one of the symbols R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> represent a radical chosen from the following radicals: phenylalkyl having 8-10 carbon atoms and phenylalkyl having 7-10 carbon atoms, whose phenyl ring bears 2, 3 or 4 halogen atoms.

It should be noted that the compound of formula I can contain at least one asymmetric carbon atom, particularly when an alkyl radical in the radicals represented by R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> is branched. The racemic of such a compound can thus be split into two optically active forms. The present invention relates to the compounds of formula I both in racemic form as well as in any of the optically active enantiomer forms which express the useful properties of the compound as defined below; the splitting of a racemic into its optically active isomers and the determination of the biological properties are carried out in the conventional manner.

It should also be noted that, in formula I above, when R<sup>3</sup> represents a substituent which thus satisfies all the valencies of the nitrogen atom to which it is bonded, the two double bonds are arranged such that one is between positions 2 and 3 and the other between positions 4 and 5. When, on the other hand, R<sup>4</sup> represents a substituent, the double bonds are between positions 1 and 5 and 3 and 4.

Regarding group (a) above, the special meanings for R<sup>3</sup> are the following radicals: hexyl, phenethyl, phenylpropyl, 1-phenethyl, dichlorobenzyl, trichlorobenzyl, 1-(dichlorophenyl)ethyl, chloronaphthylmethyl, 1-(2-chlorophenyl)ethyl, 2-iodobenzyl, 2-fluorobenzyl, 3-chlorobenzyl, 2-chlorobenzyl, 3-fluorobenzyl, 2-bromobenzyl, (2-chlorophenyl)propyl,

ANNEES PAPER BLANK (copy)

(2-chlorophenyl)pentyl, 3-bromobenzyl, 1-(2-chlorophenyl)propyl, 1-(2-fluorophenyl)ethyl, 1-(2-bromophenyl)ethyl, 1-(2-chlorophenyl)-2-methylpropyl, 1-(4-chlorophenyl)ethyl, methylbenzyl, 2-methoxybenzyl, trifluoromethylbenzyl, 1-(trifluoromethylphenyl)ethyl, cyclohexylmethyl, fluorobenzoylmethyl, fluorobenzoylethyl, thiethylmethyl, cyanobenzyl, nitrobenzyl, chlorobenzhydryl, chlorocinnamyl, methoxycarbonylbenzyl, quinoleylmethyl, hydroxybenzyl, 3-phenylprop-2-enyl, 3-indolylethyl, aminobenzyl, chlorobenzylloxy, chlorophenoxyethyl, chlorohydroxybenzyl, chlorophenoxy, fluorobenzoyl, chlorobenzoyl and 1-hydroxyl-1-phenethyl.

Regarding group (b) above, the special meanings for  $R^4$  are the following radicals: phenethyl, 2-fluorobenzyl, 2-bromobenzyl, 2-chlorobenzyl, 3-chlorobenzyl, 4-bromobenzyl, dichlorobenzyl, trifluoromethylbenzyl, methylbenzyl, pyridylmethyl, fluorobenzoylethyl and fluorobenzoylmethyl.

Regarding group (c) above, the special meanings for  $R^1$  and  $R^2$  are the hydrogen atom and the following radicals: carboxyl, phenyl, methyl, ethyl, amino, 1-piperidinocarbonyl and hydroxymethyl; however, the special meanings for  $R^3$  are the following radicals: hexyl, phenethyl, dichlorobenzyl, chlorobenzyl, 1-(chlorophenyl)ethyl, 1-(fluorophenyl)ethyl and trifluorobenzyl.

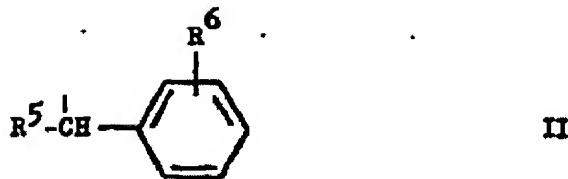
Regarding groups (d) above, the special meanings for  $R^3$  or  $R^4$  are the following radicals: phenethyl, phenylpropyl and dichlorobenzyl.

A special group of compounds comprises those of group (a) above in whose formula  $R^3$  represents a phenylalkenyl radical having 8-12 carbon atoms, 3-indolalkyl having 9-14 carbon atoms, phenylalkyl having 7-12 carbon atoms, whose phenyl ring bears 1, 2 or 3 amino radicals, phenylalkoxy having 7-12 carbon atoms, whose phenyl ring bears 1, 2 or 3 halogen atoms, phenoxy bearing 1, 2 or 3 halogen atoms and benzoyl bearing 1, 2 or 3 halogen atoms and the compounds of group (c) above in whose formula at least one of the symbols  $R^1$  and  $R^2$  represents an amino radical or 1-piperidinocarbonyl.

A group of preferred compounds comprises the compounds in whose formula  $R^4$ , in combination with the circle drawn with a dotted line, represents two double bonds,  $R^1$  represents a hydrogen atom and  $R^2$  represents a hydrogen atom or a methyl radical.

A group of particularly preferred compounds comprises the compounds in whose formula  $R^4$ , in combination with the circle drawn with a dotted line, represents two double bonds,  $R^1$  represents a hydrogen atom,  $R^2$  represents a hydrogen or a methyl radical, and  $R^3$  represents a radical of formula:

THIS PAGE BLANK (USPTO)



where  $R^5$  represents a hydrogen atom or a radical methyl, ethyl or isopropyl, and  $R^6$  represents one chlorine atom at position 2, one bromine atom at position 2, one bromine atom at position 3, one chlorine atom at position 4, two chlorine atoms at positions 2 and 3, two chlorine atoms at positions 2 and 5, or two chlorine atoms at positions 2 and 6, however, with the exclusion of 1-(4-chlorobenzyl)-1H-1,2,3-triazole.

Special compounds of the invention are cited in the examples.

Preferred compounds of the invention are 1-(2-chlorobenzyl)-1H-1,2,3-triazole, 1-[3-(2-chlorophenyl)propyl]-1H-1,2,3-triazole, 1-(3-bromobenzyl)-1H-1,2,3-triazole, 1-(2,4-dichlorobenzyl)-1H-1,2,3-triazole, 1-(2-iodobenzyl)-1H-1,2,3-triazole, 1-(2,3,6-trichlorobenzyl)-1H-1,2,3-triazole, 1-(2,6-dichlorobenzyl)-1H-1,2,3-triazole, 1-(2,5-dichlorobenzyl)-1H-1,2,3-triazole, 1-(2-hydroxybenzyl)-1H-1,2,3-triazole, 1-[1-(2,5-dichlorophenyl)ethyl]-1H-1,2,3-triazole, 1-[1-(2,6-dichlorophenyl)ethyl]-1H-1,2,3-triazole, 1-[1-(2-fluorophenyl)ethyl]-1H-1,2,3-triazole, 1-[1-(2-bromophenyl)ethyl]-1H-1,2,3-triazole, 3-[2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)ethyl]indole and 1-[1-(2-chlorophenyl)-2-methylpropyl]-1H-1,2,3-triazole.

A particularly preferred compound of the invention is 1-[1-(2-chlorophenyl)ethyl]-1H-1,2,3-triazole.

The triazoles which are the object of the invention can be produced by methods which in themselves are known for the production of chemical analogs, for example, by a method according to which,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  and  $R^4$  having the meanings indicated above,

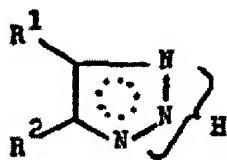
(1) to prepare a compound in whose formula  $R^1$  and  $R^2$  both represent hydrogen atoms, one decarboxylates a compound of formula:



where each of the symbols  $R^7$  and  $R^8$  independently represents the hydrogen atom or the carboxyl radical, it being understood that at least one of them represents a carboxyl radical;

(2) one reacts a triazole of formula:

THIS PAGE BLANK (USPTO)



IV

where the circle drawn with a dotted line represents two double bonds, and the hydrogen bond is joined to any one of the three nitrogen atoms, with a compound of formula:



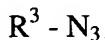
where  $R^9$  has the meaning indicated in Claim 1 for  $R^3$ , when  $R^4$  forms with the circle drawn with a dotted line two double bonds, or when  $R^9$  has the meaning indicated in Claim 1 for  $R^4$  when  $R^3$ , in combination with the circle drawn with a dotted line, represents two double bonds, and X represents a chlorine, bromine or iodine atom;

(3) to prepare a compound in whose formula  $R^4$ , in combination with the circle drawn with a dotted line, represents two double bonds and each of the symbols  $R^1$  and  $R^2$  independently represents a hydrogen atom or a carboxyl, phenyl, alkyl, 1-piperidinocarbonyl or hydroxyalkyl radical, one reacts an acetylene of formula:



V

where each of the symbols  $R^{10}$  and  $R^{11}$  independently represents a hydrogen atom or a carboxyl, phenyl, alkyl having 1-4 carbon atoms, 1-piperidinocarbonyl or hydroxyalkyl radical having 1-4 carbon atoms, with an azide of formula:



VI

(4) to prepare a compound in whose formula  $R^3$  represents a phenylalkyl radical bearing 1, 2 or 3 amino radicals, the corresponding derivative containing a phenylalkyl radical bearing 1, 2 or 3 nitro radicals is reduced;

(5) to prepare a compound in whose formula  $R^3$  represents a phenylalkoxy radical bearing 1, 2 or 3 halogen atoms or phenoxy bearing 1, 2 or 3 halogen atoms, the corresponding derivative comprising a phenylalkyl radical bearing 1, 2 or 3 halogen atoms or phenyl bearing 1, 2 or 3 halogen atoms, respectively, is oxidized by means of a peracid;

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(6) to obtain a compound in whose formula R<sup>3</sup> represents a 2-hydroxy-2-phenethyl radical, one reacts an epoxide of formula:



VII

with a triazole of formula IV above;

(7) to obtain a compound in whose formula R<sup>1</sup> represents a carboxyl or 1-piperidinocarbonyl radical and R<sup>2</sup> represents an amino or alkyl radical, while R<sup>4</sup>, in combination with the circle drawn with a dotted line, represents two double bonds, one reacts a compound of formula:



VIII

where R<sup>12</sup> represents an alkoxy radical having 1-4 carbon atoms, hydroxyl or 1-piperidinyl, and R<sup>13</sup> represents an alkyl radical having 1-4 carbon atoms or cyano, with an azide of formula VI above, or

(8) to obtain a compound in whose formula R<sup>3</sup> represents a phenylalkyl radical bearing 1, 2 or 3 hydroxyl radicals, one hydrolyzes the alkoxy carbonyl radical of a triazole whose radical corresponding to R<sup>3</sup> is a phenylalkyl radical bearing 1, 2 or 3 alkoxy carbonyl radicals having 1-6 carbon atoms.

For process (1), it is possible to carry out the decarboxylation by heating at a high temperature, for example, 150-250°C.

For process (2), the reaction is advantageously carried out by reacting a sodium salt of the compound of formula IV with the compound of formula R<sup>9</sup>-X in a solvent or diluent. The sodium salt can be produced by reacting the compound of formula IV with a base, such as sodium methylate, sodium ethylate or sodium hydride. The solvent or diluent can be, for example, methanol, ethanol, a mixture of ethanol and water, or dimethylformamide. The reaction can be accelerated or brought to completion by heating, for example, to the boiling point of the solvent or diluent.

For process (3), the reaction is advantageously carried out in a solvent or diluent, such as acetone or toluene, and it can be accelerated or brought to completion by heating, for example, to the boiling point of the solvent or diluent.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

For process (4), the reaction can be carried out with hydrogen in the presence of a catalyst, for example, palladium-carbon. The hydrogen can be, for example, at atmospheric pressure or at a pressure of up to 5 atmospheres and the reduction can be carried out in a solvent or diluent such as ethanol.

For process (5), the peracid can be, for example, peracetic acid, and the oxidation can be carried out, for example, by heating reagents in a solvent or diluent such as acetic acid at a temperature up to the boiling point of the solvent or diluent.

For process (6), the reaction can be carried out in a solvent or diluent such as xylene, and it can be accelerated or brought to completion by heating, for example, to the boiling point of the solvent or diluent.

For process (7), the reaction is advantageously carried out with a sodium salt of the compound of formula VIII in a solvent or diluent such as methanol or ethanol. The reaction can be accelerated or brought to completion by heating to the boiling point of the solvent or diluent.

For process (8), the hydrolysis can be carried out with a base such as sodium hydroxide, in a solvent or diluent such as water or a mixture of ethanol and water, and it can be accelerated or brought to completion by heating to the boiling point of the solvent or diluent.

The study on laboratory animals shows that the novel compounds of the invention have a tranquilizing effect when they are administered at a therapeutically effective dose. The efficacy and the dose required vary in the usual manner with the species to be treated, the disease subjected to the treatment, the weight of the animal and the route of administration. It has also been observed that the tranquilizers according to the invention have a sedative effect at higher doses. According to the present invention, the compounds to which it relates are administered at doses of approximately 0.1-600 mg per kg body weight 1-4 times per day. The dose is most advantageously approximately 0.2-300 mg per kilogram body weight taken 1-4 times per day to produce the best results with the smallest administration.

The tranquilizing effect of the novel compounds of the invention can be determined using different testing techniques. Thus, it is possible to carry out, for example, the rotating bar test, the antioxytremorine test, the shock-induced aggression test, and the amphetamine toxicity test on grouped mice; the tests can be carried out as follows.

#### Rotating bar test (forced motor activity: FMA)

A response is generated for each of the tested drugs based on the inability of animals that have been trained to walk for 1 min on a wooden bar which has a diameter of 28 mm and rotates at 6 rpm. Groups of six nonfasting albino female mice weighing 18-22 g are used, and the required dose is administered by intraperitoneal injection.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

The animals are subjected to the tests 0, 15, 30, 60, 90, 120, 150 and 180 min after the injection. The delay after the injection which corresponds to the maximum effect is determined, and the response for this dose is recorded on a diagram. ED<sub>1</sub>, ED<sub>50</sub> and ED<sub>99</sub> are estimated graphically.

In the rotating bar test, as carried out here, the ED<sub>1</sub> (FMA) is the dose which causes 1% of the animals to fall off the bar. The ED<sub>50</sub> (FMA) and the ED<sub>99</sub> (FMA) are the doses which cause 50% and 99%, respectively, of the mice to fall off the bar.

In the rotating bar test, 1-(2-chlorobenzyl)-1H-1,2,3-triazole has a ED<sub>50</sub> of 132 mg/kg body weight. In the same test, 1-(2,3,6-trichlorobenzyl)-1H-1,2,3-triazole has a ED<sub>50</sub> of 47 mg/kg body weight, while 1-(p-trifluoromethylbenzyl)-1H-1,2,3-triazole has a ED<sub>99</sub> of 148 mg/kg body weight.

#### Antioxotremorine test

The test drug is injected by the intraperitoneal route into a group of six female, nonfasting mice weighing 18-22 g. 10 min before the maximum effect (FMA) is reached, 350 µg/kg oxotremorine are administered by the cutaneous route. The trembling of each animal is evaluated subjectively on a scale from 0 to 3, and the total of the responses for the entire group is compared to that obtained with a control group.

In the antioxotremorine test, 1-(3-phenylpropyl)-1H-1,2,3-triazole protects 33% against trembling with a ED<sub>50</sub> (FMA) of 100 mg/kg. In this same test, 1-(2-chlorobenzyl)-1H-1,2,3-triazole protects 50% against trembling with a ED<sub>50</sub> (FMA) of 148 mg/kg, and 1-(3-bromobenzyl)-1H-1,2,3-triazole protects 100% against trembling with a ED<sub>99</sub> (FMA) of 200 mg/kg.

#### Test of shock-induced aggression

Two albino, nonfasting male mice weighing 20-25 g are placed on a grid which is electrified for 2 min. The number of seconds required for the mice to start fighting is measured and this value is compared to that of a control group. Five pairs of mice are used for each tested dose of drug.

In this test, 1-(2,6-dichlorobenzyl)-1H-1,2,3-triazole with a ED<sub>1</sub> (FMA) of 25 mg/kg attenuates aggression in 62% of the mice. 2-[3-(4-fluorobenzoyl)propyl]-2H-1,2,3-triazole with a ED<sub>50</sub> (FMA) of 100 mg/kg attenuates the aggression in 6% and 1-(2-chlorocinnamyl)-1H-1,2,3-triazole with a ED<sub>50</sub> (FMA) of 100 mg/kg attenuates the aggression in 44% of the mice.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

### Test of amphetamine toxicity in grouped mice

The test drugs are injected by the intraperitoneal route into groups of six albino, nonfasting male mice weighing 20-25 g, and 60 min later amphetamine sulfate is administered to the animals in the amount of 50 mg/kg by the intraperitoneal route, and then the mice are divided into subgroups of three in plexiglas boxes. The number of animals that survive after 4 h is determined. Each dose of the tested drug is administered once daily for 3 different days, and the results are combined. In the same manner, a control group is studied which receives only the vehicle of the drug.

In this test, 1-(2-chlorocinnamyl)-1H-1,2,3-triazole allows a 58% reduction in mortality with a ED<sub>50</sub> (FMA) of 100 mg/kg. In this same test, 1-(1-hexyl)-1H-1,2,3-triazole with a ED<sub>50</sub> (FMA) of 79 mg/kg decreases to a mortality by 42%.

For the above tests, the soluble drugs are dissolved in distilled water, and the insoluble drugs are suspended in 0.5% aqueous carboxymethylcellulose or 0.25% gelose. The injection volume is kept constant at 5 mL/kg.

By applying the method described in "A Simplified Method of Evaluation of Dose Effect on Experiments" by J. D. Lidchfield and F. Wilcoxon published in *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1949, Volume 95, pp. 99-113, the DL<sub>50</sub> is determined for 1-[1-(2-chlorophenyl)ethyl]-1H-1,2,3-triazole in mice and rats using administration by the oral route or by the intraperitoneal route, and the results listed below are obtained; the limits of reliability for 95% are given between parentheses.

Animal	Dose (mg/kg body weight)	
Male mouse, oral route	900	(810-1080)
Male mouse, intraperitoneal route	420	(360-485)
Female mouse, oral route	840	(720-980)
Female mouse, intraperitoneal route	465	(420-520)
Male rat, oral route	1290	(1070-1550)
Female rat, oral route	1020	(850-1220)

The triazoles of the invention can be used in the form of a pharmaceutical composition and particularly in a form which is suitable for oral administration, in combination with a pharmaceutically acceptable vehicle or diluent.

Since the novel compounds of the invention are effective when administered orally, they can be formulated in a composition in any appropriate dosed forms for oral use, for example, in the form of tablets, capsules, syrups, elixirs, suspensions, or in any other solid or liquid form which can be prepared by the conventional methods. Thus, the compounds of the invention can

THIS PAGE BLANK (USPTO)

be mixed with an appropriate diluent, such as, lactose or kaolin, and they can be encapsulated, or they can be mixed with appropriate binders or diluents, and then compressed to tablets. In addition, it is possible to produce a liquid pharmaceutical composition by dissolution, dispersion or suspension of the compounds of the invention in an appropriate flavored liquid. The novel and known compounds which fall in the scope of the invention are also considered active ingredients in the administration by the parenteral route or by the rectal route.

Examples of compositions for the preparation of tablets, capsules, liquids, preparations for parenteral use and suppositories containing the novel and known compounds which fall in the scope of the invention are described below. It is clear to a specialist that the preparations indicated below are given only as examples of a method for the preparation of such pharmaceutical compositions and that the dimensions of the tablets or capsules, or the concentration of the dosed form can be modified according to the needs for the purpose of meeting the special requirements, for example, as a function of the required dose. For example, each unit dose can advantageously contain approximately 15-5000 mg of the active ingredient in a mixture with an appropriate quantity of a pharmaceutically acceptable vehicle. Any of the known appropriate pharmaceutical vehicles are suitable for the preparation of acceptable dosed forms to allow the administration of an effective or therapeutically effective quantity of the compound.

#### Tablets containing 100 mg 1-(2-chlorobenzyl)-1H-1,2,3-triazole

Constituent	Quantity in g per 1000 tablets
1-(2-chlorobenzyl)-1H-1,2,3-triazole	100
Starch	80
Powdered lactose	80
Talc	20
Granulation weight	280

All of the constituents are combined, mixed, and compressed to strands. Then they are crushed to form granules that pass through a sieve with a mesh size of 1.41-1.19 mm. Then, the granules are compressed to tablets using an appropriate machine for the formation of tablets, each weighing 280 mg.

#### Capsules containing 200 mg 1-(2-thienylmethyl)-1H-1,2,3-triazole

Constituent	Quantity
1-(2-thienylmethyl)-1H-1,2,3-triazole	200 mg
Powdered lactose	100 mg
D.T.D. capsules No. 1000	

THIS PAGE BLANK (USPTO)

The constituents are mixed to distribute the active agent evenly in the lactose. Then the powder is introduced into empty No. 1 gelatin capsules.

Suspension containing 50 mg 2-(4-bromobenzyl)-2H-1,2,3-triazole per 5 mL

Constituent	Quantity
2-(4-bromobenzyl)-1H-1,2,3-triazole	10 g
Adraganth gum	50 g
Amaranth	10 g
Wild cherry syrup	60 mL
Distilled water, to make	1000 mL

The adraganth gum is hydrated with sufficient water to form a smooth paste to which is then added 2-(4-bromobenzyl)-2H-1,2,3-triazole, and then the amaranth dissolved previously in water. Then the wild cherry syrup is added, followed by a supplement of distilled water to bring the volume to 1000 mL.

Injectable composition containing 5 mg 1-( $\gamma$ -phenylpropyl)-1H-benzotriazole per mL suitable for intramuscular, intraperitoneal or subcutaneous injection

Constituent	Quantity
1-( $\gamma$ -phenylpropyl)-1H-benzotriazole	5.0 g
Chlorobutanol	3.0 g
Propylene glycol	20.0 mL
Water for injection, to make	1000 mL

The above constituents are combined and the mixture is clarified by filtration, then the filtrate is introduced into vials which are sealed and autoclaved.

Suppositories containing 200 mg 1-(3-nitrobenzyl)-1H-1,2,3-triazole

Constituent	Quantity
1-(3-nitrobenzyl)-1H-1,2,3-triazole	0.2 g
Cacao butter	1.8 g

No. 100 suppositories, for example, are formed.

The cacao butter is melted and the 1-(3-nitrobenzyl)-1H-1,2,3-triazole hydrochloride dispersed in the molten composition; the entire preparation is stirred until homogeneous. The resulting molten composition is poured into suppository molds and cooled. The suppositories are withdrawn and packaged.

The invention is illustrated without being limited by the following examples.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

### Example 1

By heating to 200-225°C, followed by distillation at a reduced pressure, namely at approximately 0.1 mm Hg, one converts 17 g (0.062 mol) 1-(3-phenylpropyl)-4,5-dicarboxy-1H-1,2,3-triazole into 1-(3-phenylpropyl)-1H-1,2,3-triazole. The product distills at 128-129°C at a pressure of 0.15 mm Hg in the form of a colorless liquid. This liquid solidifies immediately when cooled to produce a white solid which melts at 65-66°C.

One can produce 1-(3-phenylpropyl)-4,5-dicarboxy-1H-1,2,3-triazole as follows.

A mechanical stirrer and a reflux cooler are attached to a three-neck 2-L round-bottom flask. To a stirred suspension of 65 g (1.0 mol) sodium azide in a mixture of 1 L ethanol at 95 vol% and 25 mL water, one adds within 15 min 200 g (1.0 mol)  $\gamma$ -phenylpropyl bromide. One heats the mixture at reflux for 24 h, one evaporates a 250-mL fraction of the reaction mixture to dryness by expelling the solvent at 45°C under a vacuum generated by a vacuum pump. The resulting  $\gamma$ -phenylpropyl azide is used immediately in the next step; it is produced in the amount of 27 g of a yellow liquid.

One equips a three-neck 500-mL round-bottom flask with a mechanical stirrer, an addition ampule, a thermometer and a reflux condenser. To a stirred solution of 19.1 g (0.167 mol) acetylenedicarboxylic acid in 60 mL acetone, one adds dropwise 27 g (0.167 mol)  $\gamma$ -phenylpropyl azide into 25 mL acetone. After the addition of 15 mL of the azide solution to the reaction mixture, one heats the temperature to 55°C, and one adds the remainder of the azide within 25 min. One evaporates the reaction mixture to dryness by expelling the solvent at 45°C under a vacuum generated by vacuum pump. In this manner 1-(3-phenylpropyl)-4,5-dicarboxy-1H-1,2,3-triazole is produced in the form of a pale yellow solid which melts at 117-120°C. By recrystallization in water, a white solid is produced which melts at 128-129°C.

### Example 2

One adds dropwise a solution of 31.8 g (0.25 mol) raw n-hexyl azide in 200 mL acetone to a stirred solution of 28.52 g (0.25 mol) acetylenedicarboxylic acid in 200 mL acetone at reflux. One stirs the reaction mixture, and one heats it at reflux for 24 h. One evaporates the mixture to dryness under a vacuum generated by vacuum pump at 40°C. The residual yellow oil is alkalinized with 200 mL aqueous sodium hydroxide at 10 wt%/volume under cooling in the ice bath. The solution is extracted with diethyl ether. The aqueous phase is acidified with 75 mL concentrated hydrochloric acid. The product consists of 9.5 g of a raw white solid which melts at 90-91°C. This solid, 1-n-hexyl-4,5-dicarboxy-1H-1,2,3-triazole, is decarboxylated by heating in an oil bath at 210-220°C. The residual oil is subjected to a distillation at a reduced pressure to produce a colorless liquid which boils at 134-135°C at a pressure of 3.8 mm Hg, and which is identified as 1-(1-hexyl)-1H-1,2,3-triazole.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Example 3

To 75 mL acetone, one adds 10.3 g (0.09 mol) acetylenedicarboxylic acid. One heats this solution at reflux, then one adds dropwise to the solution at reflux 19.0 g (0.09 mol) 2,5-dichlorobenzyl azide in solution in 70 mL acetone. The mixture is heated at reflux overnight, and then it is evaporated to dryness under a vacuum generated by vacuum pump at 40°C. The residual solid is washed with diethyl ether to separate the unchanged starting compounds. By filtration, one separates 21.3 g of a raw solid. The latter is recrystallized in a 50:50 by volume mixture of ethanol at 95 vol% and water to produce the hydrate of 1-(2,5-dichlorobenzyl)-4,5-dicarboxy-1H-1,2,3-triazole in the form of a white solid which melts at 179-182°C.

Example 4

To a stirred solution of 7.6 g (0.33 mol) metallic sodium which has reacted with 150 mL methanol, one adds all at once 22.7 g (0.33 mol) 1H-1,2,3-triazole; one adds dropwise at 5-10°C 44 g (0.33 mol) 2-chloromethylthiophene under the cooling of an ice-water bath. After the addition of the latter compound, the preparation is removed from the water bath and the temperature is allowed to rise gradually to 39°C, and then it is allowed to decrease to ambient temperature. The reaction mixture is stirred at ambient temperature for 24 h. Then the mixture is filtered through a sintered glass funnel to separate the sodium chloride. The filtrate is evaporated to dryness under a vacuum generated by vacuum pump at 40°C to obtain a residual yellow liquid. The low-boiling impurities are expelled by vacuum distillation of this yellow fluid, and then the residue is subjected to chromatography on a column of silica gel G. The fractions are eluted with benzene. By evaporation of the solvent, a brownish solid is produced. Vacuum sublimation with heating produces 1-(2-thienylmethyl)-1H-1,2,3-triazole which melts at 55-57.5°C.

Example 5

To a stirred solution of 7.1 g (0.13 mol) sodium methylate in 50 mL methanol, one adds all at once 9.1 g (0.13 mol) 1H-1,2,3-triazole. To this solution, one adds all at once 19.0 g (0.13 mol) 3-methylbenzyl chloride. One stirs the mixture at ambient temperature for 24 h. One filters the reaction medium through a sintered glass funnel to separate the sodium chloride. One evaporates the filtrate to dryness under a vacuum generated by vacuum pump at 40°C. The residue is distilled at reduced pressure to separate the low-boiling fractions. The residue so obtained is triturated in the presence of methylene chloride, and then the solid is isolated by filtration. One evaporates the filtrate to dryness and one recrystallizes the residue in a mixture of benzene and petroleum ether which boils at 60-110°C. The solid is separated by a filtration,

THIS PAGE BLANK (USPTO)

washed with petroleum ether and dried to produce 1-(3-methylbenzyl)-1H-1,2,3-triazole which melts at 66.5-67°C.

#### Example 6

To a stirred solution of 6.9 g (0.3 mol) metallic sodium which has reacted in 150 mL methanol, one adds all at once 20.7 g (0.3 mol) 1H-1,2,3-triazole. To this solution one adds all at once at ambient temperature 56.6 g (0.3 mol) 3-nitrobenzyl chloride. One stirs the reaction mixture at ambient temperature for 24 h, then one filters it through a sintered glass funnel to separate the sodium chloride and one evaporates the filtrate to dryness under a vacuum generated by vacuum pump at 40°C. The residue is extracted with chloroform and the chloroform solution is washed two times with water. The organic phase is dried over sodium sulfate, filtered and the filtrate is evaporated to dryness. The residue is triturated in the presence of diethyl ether, the mixture is filtered, and the solid is washed with hexane. The solid is subjected to a sublimation at 130-135°C at a pressure of 0.1 mm Hg, and the initial sublimation product is eliminated by washing while the solid starts to sublime. The solid is recrystallized after sublimation in 25 mL boiling methanol to produce a pale yellow solid which melts at 97-97.5°C, and which is identified as 1-(3-nitrobenzyl)-1H-1,2,3-triazole.

#### Example 7

To a stirred solution of 1.9 g (0.08 mol) metallic sodium in 60 mL methanol, one adds 5.7 g (0.08 mol) 1H-1,2,3-triazole at a temperature slightly above ambient temperature. One cools the reaction mixture to ambient temperature, and one gradually adds to it 19.5 g (0.08 mol) 1-(2-chlorophenyl)ethyl chloride. Then one adds 10 mL diethyl ether to promote the dissolution of the halide. The reaction mixture is stirred at ambient temperature for 72 h, then the mixture is filtered through a sintered glass funnel to separate the sodium chloride. The filtrate is evaporated to dryness under a vacuum generated by vacuum pump at 40°C. The residue is extracted with methylene chloride and additional sodium chloride is separated by filtration. The filtrate is evaporated to dryness, and the residual oil is distilled at a reduced pressure. The yellow liquid which distills at 40-43°C at a pressure of 0.4 mm Hg is subjected to chromatography on a column of silica gel G with elution of the fractions with benzene and a mixture of benzene and diethyl ether. A nearly pure fraction is again subjected to chromatography on a column of silica gel G eluted with diethyl ether. The product produced in this manner is a light yellow liquid identified as 1-[(2-chlorophenyl)ethyl]-1H-1,2,3-triazole.

Analysis for C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>3</sub>Cl (molecular weight 207.6)

Calculated	C, 57.84	H, 4.85	N, 20.23	Cl, 17.07%
Experimental	C, 57.62	H, 4.72	N, 19.88	Cl, 17.34%.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

Example 8

To a stirred solution of 1.8 g (0.079 mol) metallic sodium which has reacted in 25 mL methanol, one adds all at once 5.4 g (0.079 mol) 1H-1,2,3-triazole. To this solution, one adds all at once 18.7 g (0.079 mol)  $\alpha$ -(2-chlorophenyl)benzyl chloride. One adds 10 mL diethyl ether and 10 mL benzene to promote the dissolution of the halide. The reaction mixture is stirred at ambient temperature for 24 h. The mixture is filtered through a sintered glass funnel to separate the sodium chloride from it. The filtrate is evaporated to dryness under a vacuum generated by vacuum pump at 40°C. The residue is triturated in the presence of chloroform, and the solid is isolated by filtration. The filtrate is evaporated to dryness, and the residual liquid is distilled under a vacuum to separate the low boiling impurities from it. The residue is subjected to chromatography on a dry column of silica gel G of 1.25 cm x 38 cm which is eluted with benzene. The product so produced is a light tan colored solid which melts at 94-96°C and which is identified as 1-[ $\alpha$ -(2-chlorophenyl)benzyl]-1H-1,2,3-triazole.

Example 9

To a stirred solution of 3.4 g (0.15 mol) metallic sodium which has reacted in 150 mL methanol, one adds all at once 10.4 g (0.15 mol) 1H-1,2,3-triazole. One adds all at once 29.3 g (0.15 mol) 3,4-dichlorobenzyl chloride. The reaction mixture is stirred at ambient temperature for 24 h, and then it is filtered through a sintered glass funnel to separate the sodium chloride from it. The filtrate is evaporated to dryness under a vacuum generated by vacuum pump at 40°C to produce a turbid viscous liquid. This product is extracted with methylene chloride, and by filtration additional sodium chloride is isolated. The filtrate is evaporated to dryness, and in this manner a residual liquid is produced which solidifies partially. This solid is isolated by filtration and washed with diethyl ether. The white solid is subjected to a vacuum sublimation with water, and then to chromatography on a column of silica gel G which is eluted with a 5:95 by volume mixture of methanol and diethyl ether. The product so obtained is 1-(3,4-dichlorobenzyl)-1H-1,2,3-triazole which melts at 85-87°C.

Example 10

To a stirred solution of 3.4 g (0.15 mol) of metallic sodium which has reacted in 175 mL methanol, one adds all at once 10.4 g (0.15 mol) 1H-1,2,3-triazole. This solution is stirred for 15 min, and then cooled to 10°C. One adds all at once 28.06 g (0.15 mol) o-chlorocinnamyl chloride. The precipitate forms immediately. The reaction mixture is stirred at ambient temperature for 60 h. The mixture is then filtered through a sintered glass funnel to separate the sodium chloride from it. The filtrate is evaporated to dryness under a vacuum generated by vacuum pump at 40°C to produce a yellow liquid containing a small amount of solid. The

THIS PAGE BLANK (USPTO)

product is washed with water and extracted with chloroform. The organic phase is cooled with water, separated and dried over anhydrous magnesium sulfate. The magnesium sulfate is separated by filtration, and the filtrate is evaporated to dryness to produce a yellow liquid. The low-boiling impurities are expelled under a low pressure, and the residue is dissolved in 50 mL diethyl ether. After the addition of 50 mL hexane to the ether solution, a yellow solid is produced. This solid is subjected to a vacuum sublimation with heating, and then to chromatography on a column of silica gel G which is eluted with ether. The nearly pure fractions are evaporated to dryness to produce a light yellow solid. This solid is subjected to a new vacuum sublimation to produce 1-(2-chlorocinnamyl)-1H-1,2,3-triazole which melts at 37-38°C.

#### Example 11

To a stirred solution of 3.4 g (0.15 mol) metallic sodium which has reacted in 100 mL methanol, one adds all at once 10.4 g (0.15 mol) 1H-1,2,3-triazole. One stirs this solution for 10 min; and then one gradually adds to it all at once 33.3 g (0.15 mol) 8-bromomethylquinoline. One adds a supplement of 100 mL methanol to promote the dissolution. The mixture is stirred at ambient temperature for 72 h. One pours the reaction mixture into 250 mL water and extracts the organic phase with 250 mL chloroform. The chloroform phase is washed five times with water to separate the sodium bromide from it. The organic phase is dried over magnesium sulfate, filtered and the chloroform is expelled by vacuum distillation under a vacuum generated by vacuum pump at 40°C. One triturates the residual liquid, which solidifies during the cooling to ambient temperature, in the presence of ether, and then one isolates the solid by filtration. By vacuum sublimation with heating, 8-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)quinoline which melts at 72-75°C is produced.

#### Example 12

To a stirred solution of 3.4 g (0.15 mol) metallic sodium which has reacted in 125 mL methanol, one adds all at once 10.4 g (0.15 mol) 1H-1,2,3-triazole. One gradually adds to this solution at ambient temperature 34.4 g (0.15 mol) 2-methoxycarbonylbenzyl bromide. After the addition, one gradually increases the temperature to 50°C with a water bath. The mixture is stirred at ambient temperature for 24 h. Then the mixture is filtered through a funnel made of fritted glass to separate the sodium bromide from it, the filtrate is extracted with chloroform and the chloroform phase is washed four times with equal volumes of water. The chloroform phase is dried over magnesium sulfate, filtered and the filtrate is evaporated to dryness under a vacuum generated by vacuum pump at 40°C. One triturates the residual liquid in the presence of diethyl ether to produce a white solid. The solid is washed with diethyl ether and dried to produce 1-(2-methoxycarbonylbenzyl)-1H-1,2,3-triazole which melts at 84-85°C.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

Example 13

To a stirred solution of 2.1 g (0.09 mol) metallic sodium which has reacted in 100 mL methanol, one adds all at once 6.1 g (0.09 mol) 1H-1,2,3-triazole. One gradually adds 26.4 g (0.09 mol) 2-iodobenzyl bromide to this solution at ambient temperature. One adds 100 mL methanol to promote the dissolution of the halide. The mixture is stirred at ambient temperature for 24 h, then evaporated to dryness under a vacuum generated by vacuum pump at 40°C. The residue is extracted with chloroform, and the sodium bromide is isolated by filtration. The filtrate is dried over magnesium sulfate, and the chloroform is expelled by distillation under a vacuum generated by vacuum pump at 40°C. The residual oil is extracted with diethyl ether, and the ether phase is separated by decanting. A solid is precipitated by the addition of a small quantity of hexane to the ether solution. This yellow solid is subjected to a vacuum sublimation to produce 1-(2-iodobenzyl)-1H-1,2,3-triazole which melts at 62.5-63.5°C.

Example 14

To a stirred solution of 23.5 g (0.435 mol) sodium methylate in 150 mL of methanol, one adds all at once 15.0 g (0.217 mol) 1H-1,2,3-triazole. When the mixture is cooled to ambient temperature, one adds all at once 35.7 g (0.217 mol) 2-chloromethylpyridine hydrochloride, and one stirs the mixture overnight. The reaction mixture is filtered through a sintered glass funnel to separate the sodium chloride from it. The filtrate is evaporated to dryness under a vacuum generated by vacuum pump at 40°C, and the residue is extracted with chloroform. The organic phase is washed two times with water, and then dried over sodium sulfate and filtered. The filtrate is evaporated to dryness. The residue is subjected to chromatograph on a 60 cm x 3 cm dry column containing silica gel G of dry column grade which one elutes with diethyl ether. One combines the fractions containing the isomer substituted at 2 (which is detected by thin layer chromatography on silica gel GF with ether, the  $R_f$  being 0.65-0.7), and one distills this mixture at 63-66°C at a pressure of 0.1 mm Hg to produce 2-(2-pyridylmethyl)-2H-1,2,3-triazole.

Example 15

To a stirred solution of 12.7 g (0.217 mol) sodium methylate in 100 mL methanol, one adds all at once 15.0 g (0.217 mol) 1H-1,2,3-triazole. One adds all at once 43.4 g (0.217 mol)  $\gamma$ -chloro-p-fluorobutyrophenone at ambient temperature. One stirs the mixture at ambient temperature for 24 h. The reaction mixture is filtered through a sintered glass funnel, and the filtrate is evaporated to dryness under a vacuum generated by vacuum pump at 40°C. One subjects the residue to chromatography on a 60 cm x 3.8 cm column of silica gel G, dry column grade which one elutes with diethyl ether and with a 75:25 by volume mixture of ether and methanol. One subjects the fractions containing the isomer substituted at 1 (which is detected by

THIS PAGE BLANK (USPTO)

thin layer chromatography on silica gel GF with ether, the  $R_f$  being 0.25) to a vacuum sublimation. In this manner, 1-[3-(p-fluorobenzoyl)propyl]-1H-1,2,3-triazole which melts at 68-69.5°C is produced.

One subjects the fractions containing the isomer substituted at 2 (which is detected by thin layer chromatography on silica gel GF with ether, the  $R_f$  being 0.5) to a new chromatography on an identical column with benzene as eluent. One subjects the fractions containing the isomer substituted at position 2 (which one detects by thin layer chromatography) to a sublimation at 80-100°C at a pressure of 0.1 mm Hg. One washes the sublimation product until the thin layer chromatography indicates that the sublimation product consists of nearly pure isomer substituted at 2. One subjects this product to a new sublimation of 75-80°C at a pressure of 0.1 mm Hg to produce a white solid which melts at 46-48°C and which is identified as 2-[3-(p-fluorobenzoyl)propyl]-2H-1,2,3-triazole.

#### Example 16

To a stirred solution of 2.3 g (0.10 mol) metallic sodium which has reacted in 60 mL methanol, one adds all at once 6.9 g (0.10 mol) 1H-1,2,3-triazole. One gradually adds 25.0 g (0.10 mol) 2-trifluoromethylbenzyl bromide to this solution at ambient temperature. One stirs the mixture at ambient temperature for 24 h, and then one filters it through a sintered glass funnel to separate the sodium bromide from it. The filtrate is evaporated to dryness under a vacuum generated by vacuum pump at 40°C and the residue is triturated in the presence of chloroform, then the solid is isolated by filtration. The filtrate is evaporated to dryness, and the residual oil is distilled at a reduced pressure. One combines the fractions which distill at 34-66°C at a pressure of 0.15 mm Hg, and one subjects them to chromatography on a dry column of silica gel G with elution using hexane and a 50:50 by volume mixture of hexane and diethyl ether in that order. From the eluate in the diethyl ether and the hexane, a pale yellow liquid is produced which is identified as 2-(2-trifluoromethylbenzyl)-2H-1,2,3-triazole.

Analysis for  $C_{10}H_8N_3F_3$  (molecular weight 227.2)

Calculated	C, 52.87	H, 3.55	N, 18.49	F, 25.09%
Experimental	C, 52.82	H, 3.79	N, 18.29	F, 24.84%

#### Example 17

To a stirred solution of 28 g (0.50 mol) sodium methylate in 300 mL methanol, one adds all at once 59.5 g (0.50 mol) 1H-benzotriazole. One adds all at once 92.5 g (0.5 mol) phenethyl bromide to the reaction mixture. One then stirs the mixture and one heats it at reflux for 6 h. One cools the reaction mixture to ambient temperature and one separates the solid by filtration. One

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

washes the raw product with 200 mL water to separate the sodium bromide from it. After a crystallization in methanol, the yield consists of 2-phenethylbenzotriazole in the form of a white solid which melts at 77-78°C.

One concentrates the initial methanol filtrate to 100 mL and one filters the concentrate. One evaporates the filtrate to dryness by expelling the solvent at 50°C under a vacuum generated by a water pump. One distills the residue at 120-122°C at a reduced pressure, namely 0.1 mm Hg. One chromatographs the product so distilled on a column of silica gel G which one elutes using a 90:10 by volume mixture of methylene chloride and diethyl ether to produce 1-phenethylbenzotriazole which melts at 35-36°C.

#### Example 18

To a stirred solution of 2.8 g (0.12 mol) of metallic sodium which has reacted in 75 mL methanol, one adds 14.3 g (0.12 mol) 1H-benzotriazole at a temperature which is slightly above ambient temperature. One adds 23.5 g (0.12 mol) 2,6-dichlorobenzyl chloride at 40°C. One heats the mixture at reflux for 5 h. Then one cools the mixture to ambient temperature, and one separates the solid by filtration from it. This solid is subjected to chromatography on a column of silica gel G which one elutes with chloroform to produce 1-(2,6-dichlorobenzyl)benzotriazole which melts at 133-135°C.

#### Example 19

One stirs and heats at reflux for 5 days 35.1 g (0.21 mol) o-chlorobenzyl azide and 17.2 g (0.21 mol) 3-hexyne in 125 mL toluene. One expels the solvent and the unchanged 3-hexyne by distillation under heating and under a vacuum generated by the water pump. One distills the residue to produce two fractions. The first fraction, which boils at 62-64°C at a pressure of 0.3-0.35 mm Hg, is identified as the starting azide by infrared spectroscopy. One subjects the second fraction, which boils at 167-171°C at a pressure of 0.3-0.35 mm Hg to a new distillation in a 15-cm Vigreux column at 147-148°C and at a pressure of 0.25 mm Hg to produce a pale yellow liquid. One dissolves a fraction of the distillate in 100 mL diethyl ether, and one bubbles gaseous hydrogen chloride into the solution until the end of the precipitation. One separates the solid by filtration, washes it in diethyl ether and then dries it in air to produce a pale yellow solid. One recrystallizes the solid in 50 mL acetone to produce a white solid which one suspends in water, followed by the alkalization of the suspension with sodium carbonate to a pH of approximately 10 and extraction of the mixture with chloroform. One washes the chloroform phase in water, then one dries it over magnesium sulfate and one subjects it to instantaneous evaporation. The residue is dried under a vacuum to produce a colorless slightly turbid liquid which is identified as 1-(2-chlorobenzyl)-4,5-diethyl-1H-1,2,3-triazole.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

Analysis for C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>Cl (molecular weight 249.7)

Calculated	C, 62.52	H, 6.46	N, 16.82%
Experimental	C, 62.54	H, 6.55%.	

### Example 20

One stirs and heats at reflux for 24 h 50.3 g (0.3 mol) o-chlorobenzyl and 25.8 g (0.3 mol) but-2-yne-1,4-diol in 150 mL toluene. One expels the solvent by distillation under a vacuum generated by a water pump, and one triturates the residue with hexane to solidify it. One separates the solid by filtration and dries it in air. The solid is dissolved in 300 mL methanol, and the solution is boiled for 30 min in the presence of 3 g bleaching decolorizing carbon. One cools the mixture and pours it directly on a column of 15 cm x 3.8 cm of activated silica gel G which one elutes with another 300 mL of methanol. One reduces the eluate volume to 150 mL, then one adds 600 mL diethyl ether and one cools the mixture in a bath of dry ice and acetone under stirring to solidify it. One separates the solid by cold filtration, washes it in diethyl ether, and then in hexane, followed by drying in air. The solid is recrystallized twice in 60 mL acetone. This solid is then dissolved in 150 mL acetone; the solution is boiled in the presence of 1 g of decolorizing carbon, then the mixture is filtered through diatomaceous earth. The filtrate is concentrated to 60 mL, and the concentrate is cooled. One separates the crystallized product by filtration, washes it with diethyl ether and dries it to produce 1-(2-chlorobenzyl)-4,5-bis(hydroxymethyl)-1H-1,2,3-triazole which melts at 92.5-93°C.

### Example 21

One stirs and heats at reflux for 24 h 36.6 g (0.36 mol) phenylacetylene and 30.0 g (0.18 mol) o-chlorobenzyl azide in 175 mL toluene. One cools the reaction mixture in a bath of dry ice and acetone, then one subjects it to cold filtration to separate most of the 4-phenyl isomer. One evaporates the filtrate to dryness under a vacuum generated by the water pump at 40°C, and one subjects the residue to a vacuum distillation. The fraction which boils at 173-183°C at a pressure of 0.1 mm Hg is caused to solidify by cooling. The solid is recrystallized in 300 mL petroleum ether which boils at 60-110°C to produce a white solid which melts at 77-79°C, and which is identified as 1-(2-chlorobenzyl)-5-phenyl-1H-1,2,3-triazole.

### Examples 22-64

The operations of Examples 1 (procedure 1), 4 (procedure 2), 17 (Example 60) and 19 (procedure 3) are repeated starting with the appropriate compounds to produce the compounds listed in Tables I, II and III below, and which are the object of Examples 22-64.

"

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Table I\*



Exemple ①	R <sup>3</sup>	Procédé ②	Purifica- tion Note ③	Point de fu- sion, °C, ou point d'ébullic- tion, °C (mm Hg) ④
22	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> -	(1)	1	60-61
23	o-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -	(2)	1	133-134 (0,6 mm)
24	m-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -	(2)	1	110-111 (0,05 mm)
25	p-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> COCH <sub>2</sub> -	(2)	2	156-158
26	p-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CCCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	(2)	2	91,5-93

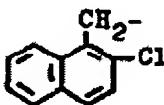
Key:

- 1 Example
- 2 Procedure
- 3 Purification note
- 4 Melting point, °C, or boiling point, °C (mm Hg)

\* [In the original document, commas in numbers represent decimals.]

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

Table I (continuation)

Exemple ①	R <sup>5</sup>	Procédé ②	Purifica- tion Note ③	Point de fu- sion, °C, ou point d'ébulli- tion, °C (mm Hg) ④
27	m-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -	(2)	1	61-62
28	o-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -	(2)	1	132-133 (0,075 mm)
29	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> CH <sub>2</sub> -	(2)	3	85-86
30	o-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -	(2)	1	65-66
31	m-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -	(2)	1	63-64
32	2,6-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	(2)	4	116-117,5
33	2,5-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	(1)	4	91-92,5
34	2,3,6-Cl <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	(2)	4	88-89,5
35	2,3-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	(1)	4	83,5-85
36	p-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -	(2)	1,4	52,5-53,5
37	o-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -	(2)	4	63-64,5
38	o-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -	(2)	1,4	32-34
38A	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	(2)	1	136-138 (0,4 mm)
38B	o-ClC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	(1)		46-48
39	o-CNC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -	(2)	4	102-104
40	o-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	(1)	1,5	110-112 (0,1 mm)
41	o-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	(2)	6,7	
42	m-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -	(2)	8	54-56
43	o-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -	(2)	6	114-116
44	2,4-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	(2)	8	73-75
45	o-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -	(2)	8	56-57
46		(2)	9	99-101

Key:

- 1 Example
- 2 Procedure
- 3 Purification note
- 4 Melting point, °C, or boiling point, °C (mm Hg)

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

Table II



Table II (continuation)

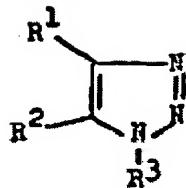
Exemple ①	R <sup>4</sup>	Procédé ②	Purifica- tion Note ③	Point de fu- sion, °C, ou point d'ébul- lition, °C (mm Hg) ④
47	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	(2)	1	75-77 (0,3 mm)
48	m-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -	(2)	1,5	58-60 (0,05 mm)
49	o-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -	(2)	1,10	83-84 (0,55 mm)
50	o-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -	(2)	10	84-86 (0,05 mm)
51	p-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -	(2)	11,1	80-83 (1 mm)
52	2,6-CI <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	(2)	10,1	56-57
53	p-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -	(2)	10,4	70-71
54	o-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -	(2)	1,6	84-86 (0,1 mm)
55	p-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	(2)	6,2	91,5-93
56	m-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -	(2)	1,10	40-42
57	n-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -	(2)	1,12	72-73 (0,15 mm)
58	p-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> COCH <sub>2</sub> -	(2)	2	120,5-122
59	p-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CR <sub>2</sub> -	(2)	10,4	70-71

Key:

- 1 Example
- 2 Procedure
- 3 Purification note
- 4 Melting point, °C, or boiling point, °C (mm Hg)

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

Table III



Exemple ①	R <sup>3</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Procédé ②	Purifica- tion Note ③	Point de fu- sion, °C, ou point d'ébul- lition, °C (mm Hg) ④
60	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -			Butadi- énylène	(2)	13
61	o-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H		(3)	14 85-86

Key:

- 1 Example
- 2 Procedure
- 3 Purification note
- 4 Melting point, °C, or boiling point, °C (mm Hg)

Table III (continuation)

Exem- ple ①	R <sup>3</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Procé- dé ②	Purifi- cation Note ③	Point de fu- sion, °C, ou point d'ébul- lition, °C (mm Hg) ④
62	2,3-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	COCH	COOH	(3)	15	187-189
63	m-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -	COCH	COOH	(3)	16	155,5-157
64	o-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>	COOH	COOH	(3)	16	160-162

Key:

- 1 Example
- 2 Procedure
- 3 Purification note
- 4 Melting point, °C, or boiling point, °C (mm Hg)

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

Notes for Tables I, II and III

- 1 – Distillation
- 2 – Recrystallization in ethanol
- 3 – Recrystallization in cyclohexane
- 4 – Sublimation
- 5 – Chromatography on silica with benzene and ether
- 6 – Chromatography on silica with ether
- 7 – Analysis for  $C_{13}H_{16}N_3Cl$

Calculated	C, 62.52	H, 6.41	N, 16.83	Cl, 14.19%
Experimental	C, 62.39	H, 6.41	N, 16.84	Cl, 14.16%

- 8 – Sublimation of the solid from a mixture of ether and hexane
- 9 – Sublimation of the solid from ether
- 10 – Chromatography on silica with benzene
- 11 – Chromatography on silica with cyclohexane and ether
- 12 – Chromatography on silica with methanol
- 13 - Chromatography on silica with methylene chloride
- 14 – Recrystallization in petroleum ether
- 15 – Recrystallization in a mixture of ethanol and water
- 16 – Recrystallization in ethanol

Example 65

One repeats the operation of the first part of Example 1 starting with the appropriate compound and by carrying out the decarboxylation at 160-175°C to produce 1-(1-phenethyl)-1H-1,2,3-triazole in the form of a white solid which melts at 48-50°C.

Example 66

One repeats the operations of Example 20 starting from 1-(2-chlorophenyl)ethyl and but-2-yne to produce 1-[1-(2-chlorophenyl)ethyl]-4,5-dimethyl-1H-1,2,3-triazole which melts at 79-80°C.

Example 67

One repeats the operations of Example 20 starting from 1-(2-chlorophenyl)ethyl azide and hex-3-yne to produce 1-[1-(2-chlorophenyl)ethyl]-4,5-diethyl-1H-1,2,3-triazole in the form of a yellow solid having a refraction index of 1.54321 at 20°C.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

Example 68

One repeats the operations of Example 20 starting from 1-phenylethyl azide and hex-3-yne to produce 1-(1-phenylethyl)-4,5-diethyl-1H-1,2,3-triazole which melts at 78-79°C.

Example 69

To a suspension of 30.5 g (0.7 mol, 57 wt% dispersion in oil) sodium hydride in 400 mL diethyl ether one slowly adds 6 mL ethanol. Then one adds dropwise 50 g (0.7 mol) 1H-1,2,3-triazole leaving the mixture at reflux. One stirs the reaction mixture for 1 h at ambient temperature, adds another 200 mL diethyl ether to it, and then one stirs it at reflux for 3 h. One cools the reaction mixture to ambient temperature, and one carefully adds 2 mL ethanol. One adds 100 mL diethyl ether and one filters the solution, then one washes the solid with 200 mL hexane and one dries it under a vacuum. The sodium salt of 1H-1,2,3-triazole is used without other purification.

To a solution of 13.7 g (0.15 mol) 1H-1,2,3-triazole in the form of a sodium salt in 150 mL of a 1:1 by volume mixture of ethanol and water, one adds dropwise 31.4 g (0.15 mol)  $\alpha$ -methyl-2,5-dichlorobenzyl chloride. The mixture is heated at reflux for 24 h, and then it is cooled to ambient temperature. A gummy mass is separated by decanting the mixture, and the liquid is diluted with 150 mL water, and then the mixture is extracted with 150 mL chloroform. The chloroform phase is washed two times with water, and then it is dried on magnesium sulfate. After having separated the desiccant by filtration, the chloroform is expelled under a vacuum generated by the water pump, and the residue is subjected to chromatography on a dry column of silica gel G. The column is eluted with hexane, then with diethyl ether, to produce 1-[1-(2,5-dichlorophenyl)ethyl]-1H-1,2,3-triazole in the form of a white solid which melts at 52.5-53.5°C.

Examples 70-74

One repeats the operations of Example 69, starting from the appropriate compounds, to produce the compounds listed in Table IV below.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

Table IV



① Exemple	② R<sup>3</sup>	② Point de fusion, °C	Note
70	C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>	81,5-82	1
71	m-CF<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>	68-70	
72	2,6-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>	58-59	
73	o-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>		2
74	p-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>	56-57	

Key: 1 Example  
2 Melting point, °C

#### Notes for Table IV

1 – The solvent is diethylene glycol diethyl ether

2 – The product is purified by chromatography on silica with ether.

Analysis for C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>3</sub>

Calculated	C, 59.60	H, 5.46	N 18.95	Cl, 15.99%
Experimental	C, 59.40	H, 5.69	N, 18.89	Cl, 15.87%

#### Example 75

One stirs and heats at reflux 39 mL (0.63 mol) propionic acid in 600 mL acetone. Within 20 min one adds dropwise 114.3 g (0.63 mol) 1-(2-chlorophenyl)ethyl azide. One stirs and heats at reflux for 24 h the reaction mixture which one then evaporates to dryness under a vacuum generated by the water pump at 40°C. One cools the residue and one triturates it in the presence of 300 mL of a 1:4 by volume mixture of ether and hexane to produce a white solid. By recrystallizing the latter in ethyl acetate one produces 1-(2-chlorophenyl)ethyl-4-carboxy-1H-1,2,3-triazole which melts at 150°C with decomposition.

THE PLATE BLANK (USPTO)

One introduces 20 g (0.08 mol) 1-[1-(2-chlorophenyl)ethyl]-4-carboxy-1H-1,2,3-triazole in a round-bottom flask having a capacity of 250 mL, and one heats the compound in the flask using an oil bath at 160-180°C until the evolution of carbon dioxide stops. One cools the residue and dissolves it in 200 mL hydrochloric acid at 20 wt%/volume, then one washes the solution two times with 200 mL methylene chloride. The aqueous phase is neutralized with granular sodium carbonate, and then it is extracted three times with diethyl ether. The organic phase is dried over magnesium sulfate, and evaporated to produce an amber liquid.

1-(2-chlorophenyl)ethyl-1H-1,2,3-triazole distills at 142-144°C at a pressure of 0.6 mm [Hg] in the form of a pale yellow liquid.

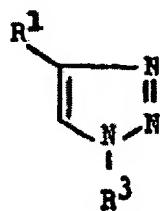
The starting 1-(2-chlorophenyl)ethyl azide can be produced as follows.

To a stirred solution of 81.5 g (1.3 mol) sodium azide in 600 mL of a 1:1 by volume mixture of ethanol and water, one adds all at once 113.5 g (0.65 mol) 1-(2-chlorophenyl)ethyl chloride. The mixture is heated at reflux for 24 h. First one expels approximately half of the ethanol in a vacuum generated by the water pump, then one extracts the mixture two times with 300 mL diethyl ether. One washes the ether phase with water and one dries it on anhydrous magnesium sulfate. The desiccant is separated by filtration, and the diethyl ether is expelled under a vacuum generated by the water pump. The 1-(2-chlorophenyl)ethyl azide so produced is used immediately in the form of a residue.

### Examples 76-80

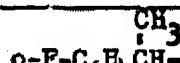
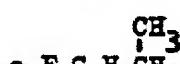
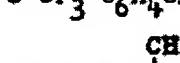
One repeats the operations described in the first part and in the second part of Example 75 starting from the appropriate compounds to produce the compounds which are listed in Table V below.

Table V



THIS PAGE BLANK (USPTO)

Table V (continuation)

Exemple ①	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	Point de fusion, °C ou point d'ébullition, °C ② (mm Hg)
76	COOH	o-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH- 	136 (décomposition) ③
77	H	o-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH- 	115 (0,1 mm)
78	COOH	m-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH- 	145 (décomposition) ③
79	H	o-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH- 	134-135 (1,6 mm)
80	H	o-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH- 	143-144 (0,1 mm)

Key:

- 1 Example
- 2 Melting point, °C or boiling point, °C  
(mm Hg)
- 3 Decomposition

### Example 81

In a 100-mL round-bottom flask equipped with an air condenser, one introduces 10.2 g (0.05 mol) 3-[2-(4-carboxy-1H-1,2,3-triazol-1-yl)ethyl]indole, followed by heating in an oil bath up to 200-210°C until the evolution of carbon dioxide stops. The residue is cooled and dissolved in 100 mL methanol, then it is treated with decolorizing carbon in the steam bath, the mixture is filtered, and the filtrate is diluted slowly with water to precipitate 3-[2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)ethyl]indole in the form of a cream-colored fine solid which, after drying in a vacuum, melts at 104-105°C.

One can obtain the starting compound for the above operations as follows.

One mixes a solution of 10.9 g (0.061 mol) 3-(2-chloroethyl)indole in 75 mL ethanol with 7.9 g (0.121 mol) sodium azide in 50 mL water, and one heats the mixture at reflux for 24 h. One expels the ethanol by distillation under a vacuum generated by vacuum pump, and one dilutes the residue with 200 mL water, then one extracts the mixture with diethyl ether. The ether solution is washed with water and dried over magnesium sulfate. By the evaporation of the ether, one produces 3-(2-azidoethyl)indole, which is characterized by the presence of specific bands in the infrared spectrum, namely at 3350 cm<sup>-1</sup> (N-H of indole) and 2080 cm<sup>-1</sup> (N<sub>3</sub>).

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

To a solution at reflux of 4.3 g (0.061 mol) propiolic acid in 75 mL acetone, one adds dropwise 11.1 g (0.061 mol) 3-(2-azidoethyl)indole in 25 mL acetone. The mixture is heated at reflux for 18 h. After cooling the reaction mixture to ambient temperature, one adds 200 mL diethyl ether, and one stirs the mixture to produce 3-[2-(4-carboxy-1H-1,2,3-triazol-1-yl)ethyl]indole. One isolates a second yield by adding 500 mL hexane. The two yields are recrystallized in a 1:2 by volume mixture of acetone and diethyl ether to produce a tan-colored solid which melts at 192-194°C with decomposition.

#### Example 82

One subjects 18.1 g (0.088 mol) 1-(2-nitrobenzyl)-1H-1,2,3-triazole to a catalytic reduction in a Parr apparatus in 200 mL ethanol at a hydrogen pressure of 3.5 atm in the presence of 1.0 g 5% palladium-carbon as catalyst. The reaction progresses rapidly, and it is completed in 30 min. The catalyst is separated by filtration, and the filtrate is cooled to approximately -35°C in a bath of dry ice and acetone, and then it is cooled rapidly. The solid is washed with diethyl ether, then with hexane, and it is dried in air to produce 1-(2-aminophenyl)-1H-1,2,3-triazole which melts at 122-124°C.

#### Example 83

One melts 10 g (0.051 mol) 1-(2-chlorobenzyl)-1H-1,2,3-triazole by heating in an oil bath at 120°C, and one adds 150 mL peracetic acid at 40 vol% in acetic acid at a rate such that the temperature is maintained above 100°C. Then one heats the mixture at reflux for 1 h at 105°C. Most of the acid is expelled by distillation, and the residue is cooled to ambient temperature, and then diluted with 150 mL water. The solution is alkalinized with sodium carbonate, and then one adds sodium hydrogen sulfite to it. The product is extracted with chloroform and recrystallized in a 1:2 by volume mixture of ethanol and ethyl ether to produce 1-(2-chlorobenzyl)-1H-1,2,3-triazole which melts at 97.5-98.5°C.

#### Example 84

One melts 6.6 g (0.04 mol) 1-(2-chlorophenyl)-1H-1,2,3-triazole, which is produced by decarboxylation of the corresponding 4,5-dicarboxytriazole, by heating in an oil bath up to 105°C, and then one adds dropwise 50 mL peracetic acid at 40 vol% in acetic acid. The product is isolated as described in Example 83 and recrystallized in a 2:1 by volume mixture of ethyl acetate and hexane to produce 1-(2-chlorophenoxy)-1H-1,2,3-triazole which melts at 102-103°C.

SEARCHED  
INDEXED  
SERIALIZED  
FILED

**This Page Blank (uspto)**

Example 85

To a stirred suspension of 6.3 g (0.15 mol) sodium hydride, at 57 vol% in mineral oil, in 100 mL dimethylformamide, one adds 10.4 g (0.15 mol) 1H-1,2,3-triazole in solution in 25 mL dimethylformamide at a rate such that the temperature is kept below 45°C. After the addition, the mixture is heated to 50°C and stirred for 1 h. One cools the solution to ambient temperature, and one adds to it dropwise 26.3 g (0.15 mol) o-chlorobenzoyl chloride while maintaining the temperature below 35°C using a cold water bath. One stirs the mixture at ambient temperature for 18 h. One pours the mixture into 500 mL of ice water and one filters it. The resulting solid is dissolved in 100 mL chloroform and the solution is washed two times with 50 mL hydrochloric acid at 12 wt%/volume, then one dries it over magnesium sulfate, followed by filtration, and then the filtrate is evaporated. By trituration of the concentrate in the presence of hexane, one produces 1-(2-chlorobenzoyl)-1H-1,2,3-triazole which melts at 76-76.5°C.

Example 86

To a stirred solution of 10.5 g (0.15 mol) 1H-1,2,3-triazole in 300 mL xylene, one adds all at once 18 g (0.15 mol) styrene oxide. One stirs the mixture and heats it at reflux for 5 h. After cooling to ambient temperature overnight, an oily substance insoluble in xylene separates from the reaction mixture. The low-boiling impurities are expelled by distillation, that is by boiling above 135°C at an atmosphere of 0.1 mm Hg, and one solidifies the reddish residue by trituration in 100 mL diethyl ether. One subjects the solid to a vacuum sublimation with heating, and then one subjects the product to chromatography on a column of silica gel G with elution using diethyl ether, chloroform, and a 95:5 vol% mixture of chloroform and methanol, in that order. In this manner, the product produced is 1-(1-phenyl-1-hydroxyethyl)-1H-1,2,3-triazole, which melts at 88-90°C.

Example 87

To a stirred solution of 8.5 g (0.04 mol) 1-(2-chlorophenyl)-2-methylpropyl chloride in 50 mL of a 1:1 by volume mixture of ethanol and water, one adds all at once 5.4 g (0.08 mol) sodium azide. One heats the mixture at reflux for 24 h, then one dilutes it with 200 mL water and subjects the entire mixture to an extraction with diethyl ether. The ether phase is dried over magnesium sulfate, and the desiccant is separated by filtration. Following the elimination of ether under a vacuum generated by the water pump, the corresponding azide is produced and used in the next step without other purification. One heats at reflux a stirred solution of 4.5 g (0.04 mol) acetylenedicarboxylic acid in 75 mL acetone, and one adds to it all at once 8.4 g of the above azide. The reaction mixture is stirred and heated at reflux for 24 h. One subjects the residue obtained by the elimination of the acetone under a vacuum generated by vacuum pump,

**This Page Blank (uspto)**

in the presence of 25 mL chloroform, and one separates the solid by filtration. The filtrate is evaporated to dryness under a vacuum generated by vacuum pump. To the residue one adds 25 mL of saturated sodium bicarbonate solution and one extracts the mixture with diethyl ether. One acidifies the aqueous phase to pH 1 and extracts it again with diethyl ether. One expels the ether under a vacuum generated by vacuum pump, and one decarboxylates the residue by heating at 185-190°C for 1 h. The product is then cooled to solidify it, and then it is subjected to a vacuum sublimation with heating to produce 1-[1-(2-chlorophenyl)-2-methylpropyl]-1H-1,2,3-triazole in the form of a pale yellow solid which melts at 66-68°C.

#### Example 88

To a stirred solution of 4.6 g (0.2 mol) metallic sodium which has reacted in 200 mL absolute ethanol one adds all at once 25 g (0.2 mol) ethyl acetoacetate. After 10 min of stirring, one adds dropwise within 10 min 36.3 g (0.2 mol) 1-(2-chlorophenyl)ethyl azide whose preparation is described in Example 75. One heats the mixture at reflux for 20 h. The mixture is cooled to ambient temperature, and the solid is isolated by filtration. The filtrate is evaporated to dryness under a vacuum generated by vacuum pump at 40°C. To the residue one adds 200 mL diethyl ether, and one filters the mixture. To the filtrate one adds 300 mL of a saturated ether solution of hydrogen chloride, and one washes the mixture with an equal volume of water. The phases separate rapidly, and one causes a white solid to precipitate in the organic phase. After recrystallization in ethyl acetate and drying at 60°C overnight, the product consists of 1-[1-(2-chlorophenyl)ethyl]-4-carboxy-5-methyl-1H-1,2,3-triazole which melts at 190°C with decomposition.

#### Example 89

To a freshly prepared solution of sodium methylate consisting of 1.5 g (0.066 mol) metallic sodium in 100 mL methanol, one adds 10.0 g (0.066 mol) 1-cyanoacetyl piperidine, and one stirs the mixture for 15 min. One adds dropwise 11.0 g (0.066 mol) o-chlorobenzyl azide, and one stirs the mixture overnight at ambient temperature, then at reflux for 3 h. The cooled mixture is poured into 1000 mL water, and the product is extracted with 200 mL methylene chloride. The organic phase is washed with water and dried over magnesium sulfate. One concentrates the solution to 50 mL in a steam bath, and one adds 50 mL hexane to the concentrate to produce a yellow solid. Following recrystallization in 30 mL methanol, the product consists of 5-amino-1-(2-chlorophenylmethyl)-4-(1-piperidinocarbonyl)-1H-1,2,3-triazole in the form of a white solid which melts at 136-137°C.

**This Page Blank (uspto)**

Example 90

One repeats the operations of Example 89 using 1-(2-chlorophenyl)ethyl azide to produce 5-amino-1-[1-(2-chlorophenyl)ethyl]-4-(1-piperidinocarbonyl)-1H-1,2,3-triazole in the form of a white solid which melts at 133-134°C.

Example 91

One stirs 2.5 g (0.01 mol) 1-(2-acetoxybenzyl)-1H-1,2,3-triazole in 25 mL of a 10 wt%/volume solution of sodium hydroxide under heating in the steam bath for 2 h. One cools the mixture to ambient temperature, and one extracts it with diethyl ether. One slowly and carefully acidifies the aqueous phase to pH 4, then one filters it and one extracts the filtrate with chloroform; then the extract is washed with water, dried over magnesium sulfate, filtered, and the filtrate is evaporated under a vacuum generated by vacuum pump. One purifies the resulting 1-(2-hydroxybenzyl)-1H-1,2,3-triazole by chromatography on a column of silica gel G using diethyl ether as eluent.

The starting 1-(2-acetoxybenzyl)-1H-1,2,3-triazole can be produced as follows.

One incorporates by stirring 37.5 g (0.025 mol) o-cresyl acetate in 400 mL carbon tetrachloride, and one adds to it all at once 0.5 g benzoyl peroxide. Gradually, within 10 min, one adds 44.4 g (0.25 mol) N-bromosuccinimide. One heats the mixture at reflux for 4 h, then one cools it to ambient temperature. The solid is separated by filtration, washed with 200 mL carbon tetrachloride and then discarded. The filtrates and the washing liquors are mixed, and the solvent is expelled under a vacuum generated by vacuum pump. The residue produced is 2-bromomethylphenyl acetate.

To a stirred solution of 32.5 g (0.5 mol) sodium azide in 200 mL aqueous ethanol at 95 vol%, one adds all at once 57.3 g (0.25 mol) 2-bromomethylphenyl acetate. One heats the mixture at reflux for 24 h. Almost all the solvent is expelled under a vacuum generated by vacuum pump and the residue is dissolved in 250 mL water, then one extracts the solution two times with 150 mL diethyl ether. The ether phase is washed with water and dried over magnesium sulfate. The desiccant is separated by filtration, and the ether is expelled from the filtrate under a vacuum generated by the water pump. The resulting 2-azidomethylphenyl acetate is used directly in the next step.

One stirs 26.1 g (0.25 mol) acetylenedicarboxylic acid in 250 mL acetone, and one heats the mixture to the reflux temperature. One adds dropwise for 10 min 47.8 g (0.25 mol) 2-azidomethylphenyl acetate. One heats the mixture at reflux with stirring for 24 h. Then one cools the mixture, and one expels the solvent under a vacuum generated by vacuum pump. The residue is triturated in the presence of diethyl ether and hexane to produce 1-(2-acetoxybenzyl)-4,5-dicarboxy-1H-1,2,3-triazole in the form of a solid.

**This Page Blank (uspto)**

One decarboxylates this product by heating in an oil bath at 170-200°C until the evolution of carbon dioxide stops. One cools the residues and purifies it by chromatography on a column of silica gel G with hexane and ether as eluents, to produce 1-(2-acetoxybenzyl)-1H-1,2,3-triazole.

#### Example 92

One suspends 2.7 g (0.01 mol) 1-(4-acetoxy-2-chlorobenzyl)-1H-1,2,3-triazole in 25 mL water in a 50-mL beaker and one gradually adds to it 4.6 g (0.04 mol) sodium carbonate. One heats the mixture, stirring occasionally, for 90 min in the steam bath, then one cools it to ambient temperature and extracts it with an equal volume of diethyl ether. The aqueous phase is gradually acidified with concentrated acid at pH 4. The solid is separated by filtration and washed with 30 mL diethyl ether and 30 mL hexane. The solid is purified by chromatography on a dry column of silica gel G with diethyl ether to produce 1-(4-hydroxy-2-chlorobenzyl)-1H-1,2,3-triazole in the form of a white solid which melts at 176-178°C.

The starting 1-(4-acetoxy-2-chlorobenzyl)-1H-1,2,3-triazole can be produced as follows.

One dissolves 44.5 g (0.24 mol) 4-chloro-3-methylphenyl acetate in 400 mL carbon tetrachloride, and one adds all at once 0.8 g benzoyl peroxide. Gradually, in 10 min, one adds 42.7 g (0.24 mol) N-bromosuccinimide. One heats the reaction mixture at reflux for 2 h, and then one cools it to ambient temperature. The solid is separated by filtration, washed with 200 mL carbon tetrachloride, and then discarded. The filtrate and the washing liquors are combined, and the solvent is expelled under a vacuum generated by vacuum pump. 3-(bromomethyl)-4-chlorophenyl is produced as residue.

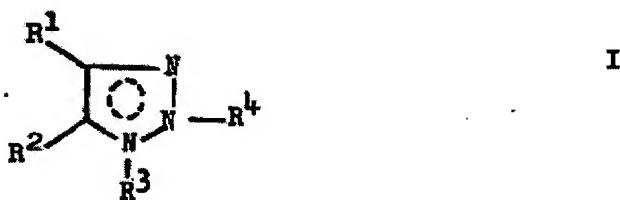
To a stirred suspension of 6.8 g (0.075 mol) triazole in the form of a sodium salt in 100 mL anhydrous diethylene glycol diethyl ether one carefully adds all at once 19.8 g (0.075 mol) 4-(bromomethyl)-4-chlorophenyl acetate. After the reaction temperature has dropped from 50°C to ambient temperature, that is after approximately 1 h, one heats the mixture at reflux for 4 h. The mixture is cooled and a water-soluble solid is separated from it by filtration. The filtrate is diluted with 400 mL water, and the solution is extracted two times with 350 mL diethyl ether. The ether phase is washed four times with 300 mL water, once with an equal volume of a saturated solution of sodium chloride, and it is dried over magnesium sulfate. The desiccant is separated by filtration, and the filtrate is evaporated to dryness under a vacuum generated by vacuum pump. The residue is subjected to chromatography on a column of silica gel G with hexane, a 1:1 by volume mixture of diethyl ether and hexane and ether as eluents, in that order. The product is then partially absorbed in pure form on the silica gel G in a nylon 60 cm x 4.4 cm column, which one elutes with diethyl ether, and then one cuts the column into 2.5 cm sections. A nearly pure segment is desorbed with diethyl ether, and the silica is separated

**This Page Blank (uspto)**

by filtration. The filtrate is evaporated to dryness, the residue is dissolved in 5 mL chloroform, and drops of this solution are deposited on two 20 cm x 20 cm thin layer chromatography plates having a thickness of 2000  $\mu\text{m}$ , which are then eluted two times with diethyl ether. Pure 1-(4-acetoxy-2-chlorobenzyl)-1H-1,2,3-triazole is desorbed with diethyl ether from the silica which has been detached from the plates; the  $R_f$  is 0.5-0.8.

### Claims

1. Compound of formula:



where  $R^1$  and  $R^2$ , independently, are chosen from the hydrogen atom and the following radicals: carboxyl, phenyl, alkyl having 1-4 carbon atoms, amino, 1-piperidinocarbonyl and hydroxyalkyl having 1-4 carbon atoms, or  $R^1$  and  $R^2$  together represent a 1,3-butadienylene radical, to form a benzene ring with the two carbon atoms of the triazole ring to which they are attached, one of the symbols  $R^3$  and  $R^4$ , in combination with the circle drawn with a dotted line, represents two double bonds, it being understood that

(a) when  $R^1$  and  $R^2$  represent hydrogen atoms,  $R^3$  represents a radical chosen from the following radicals: alkyl having 4-6 carbon atoms, phenylalkyl having 8-12 carbon atoms whose alkyl radical is a straight chain, phenylalkyl having 8-12 carbons whose alkyl radical is a branched chain; phenylalkyl having 7-12 carbon atoms whose phenyl ring bears 2, 3 or 4 halogen atoms; phenylalkyl having 8-12 carbon atoms whose phenyl ring bears 5 halogen atoms; naphthylalkyl having 11-16 carbon atoms whose naphthyl ring bears 1 halogen atom; phenylalkyl having 7-12 carbon atoms, and bearing 1 halogen atom in the ortho or meta position; phenylalkyl having 8-12 carbon atoms, and bearing a halogen atom in the para position; phenylalkyl having 7-12 carbon atoms, whose phenyl ring bears 1, 2 or 3 alkyl radicals having 1-4 carbon atoms; phenylalkyl whose alkyl radical contains 1-6 carbon atoms and bearing an alkoxy radical having 1-4 carbon atoms in the ortho or meta position; phenylalkyl having 7-12 carbon atoms, whose phenyl ring bears 1, 2 or 3 halogenoalkyl radicals having 1-4 carbon atoms containing 1-5 halogen atoms; alkyl having 1-6 carbon atoms, and bearing a cycloalkyl radical having 3-8 carbon atoms; benzoylalkyl having 8-13 carbon atoms, and bearing 1, 2 or 3 halogen atoms; thienylalkyl having 5-10 carbon atoms; phenylalkyl having 7-12 carbon atoms,

100-1000000000

This Page Blank (uspto)

whose phenyl ring bears a cyano radical; phenylalkyl having 7-12 carbon atoms, whose phenyl ring bears a nitro radical; benzhydryl, whose phenyl ring bears 1-6 halogen atoms; cinnamyl, whose phenyl ring bears 1, 2 or 3 halogen atoms; phenylalkyl having 7-12 carbon atoms, whose phenyl ring bears 1, 2 or 3 alkoxycarbonyl radicals having 1-4 carbon atoms; quinoleylalkyl having 10-15 carbon atoms; phenylalkyl having 7-12 carbon atoms, whose phenyl ring bears 1, 2 or 3 hydroxyl radicals; phenylalkenyl having 8-12 carbon atoms; 3-indolealkyl having 9-14 carbon atoms; phenylalkyl having 7-12 carbon atoms, whose phenyl ring bears 1, 2 or 3 amino radicals; phenylalkoxy having 7-12 carbon atoms, whose phenyl ring bears 1, 2 or 3 halogen atoms; chlorohydroxyphenylalkyl having 7-12 carbon atoms; chlorohydroxyphenylalkyl having 7-12 carbon atoms; phenoxy bearing 1, 2 or 3 halogen atoms; benzoyl bearing 1, 2 or 3 halogen atoms, and phenylalkyl having 7-12 carbon atoms, whose alkyl radical bears 1, 2 or 3 hydroxyl radicals;

(b) when R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> represent hydrogen atoms, R<sup>4</sup> represents a radical chosen from the following radicals: phenylalkyl having 7-12 carbon atoms; phenylalkyl having 7-12 carbon atoms, and bearing a halogen atom in the ortho position; phenylalkyl having 7-12 carbon atoms, and bearing a chlorine atom in the meta position; phenylalkyl having 7-12 carbon atoms, and bearing a bromine atom in the para position; phenylalkyl having 7-12 carbon atoms, whose phenyl ring bears 2 or 3 halogen atoms; phenylalkyl having 7-12 carbon atoms, whose phenyl ring bears an alkyl radical having 1-4 monohalogenated, dihalogenated or trihalogenated carbon atoms; phenylalkyl having 7-12 carbon atoms, whose phenyl ring bears 1, 2 or 3 alkyl radicals having 1-4 carbon atoms; pyridylalkyl having 6-9 carbon atoms and benzoylalkyl having 8-13 carbon atoms, whose phenyl ring bears 1, 2 or 3 halogen atoms;

(c) when R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are chosen, independently, from the hydrogen atom and the following radicals: carboxyl, phenyl, alkyl having 1-4 carbon atoms, amino, 1-piperidinocarbonyl and hydroxyalkyl having 1-4 carbon atoms, provided that at least one of the symbols R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> does not represent the hydrogen atom, R<sup>3</sup> represents a radical chosen from the alkyl radicals having 6 carbon atoms; phenylalkyl having 8-12 carbon atoms, whose alkyl radical is branched; phenylalkyl having 7-12 carbon atoms, whose phenyl ring bears 1, 2 or 3 halogen atoms and phenylalkyl having 7-10 carbon atoms, whose phenyl ring bears 1, 2 or 3 halogenoalkyl radicals having 1-4 carbon atoms containing 1-5 halogen atoms;

(d) when R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> together represent a 1,3-butadienylene radical, one of the symbols R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> represent a radical chosen from the following radicals: phenylalkyl having 8-10 carbon atoms and phenylalkyl having 7-10 carbon atoms, whose phenyl ring bears 2, 3 or 4 halogen atoms.

2. Compound according to Claim 1 which has the formula I where (a) when R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> represent hydrogen atoms, R<sup>3</sup> represents a radical chosen from the following radicals:

U.S. Patent and Trademark Office

This Page Blank (uspto)

phenylalkenyl having 8-12 carbon atoms; 3-indolealkyl having 9-14 carbon atoms; phenylalkyl having 7-12 carbon atoms, whose phenyl ring bears 1, 2 or 3 amino radicals; phenylalkoxy having 7-12 carbon atoms, whose phenyl ring bears 1, 2 or 3 halogen atoms; phenoxy bearing 1, 2 or 3 halogen atoms and benzoyl bearing 1, 2 or 3 halogen atoms, and (c) where R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are chosen, independently, from the hydrogen atom and the following radicals: carboxyl, phenyl, alkyl having 1-4 carbon atoms, amino, 1-piperidinocarbonyl and hydroxyl having 1-4 carbon atoms, it being understood that at least one of the symbols R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> represents an amino or 1-piperidinocarbonyl radical, R<sup>3</sup> represents a radical chosen from the radicals alkyl having 6 carbon atoms; phenylalkyl having 8-12 carbon atoms, whose alkyl radical is branched; phenylalkyl having 7-12 carbon atoms, whose phenyl ring bears 1, 2 or 3 halogen atoms and phenylalkyl having 7-10 carbon atoms, whose phenyl ring bears 1, 2 or 3 halogenoalkyl radicals having 1-4 carbons comprising 1-5 halogen atoms.

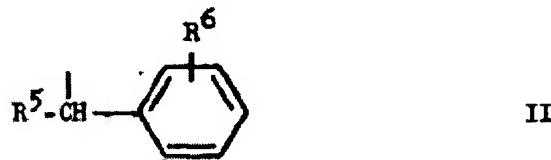
3. Compound according to Claim 1 in whose formula for the group (a) R<sup>3</sup> represents a radical chosen from the following radicals: hexyl, phenethyl, phenylpropyl, 1-phenethyl, dichlorobenzyl, trichlorobenzyl, 1-(dichlorophenyl)ethyl, chloronaphthylmethyl, 1-(2-chlorophenyl)ethyl, 2-iodobenzyl, 2-fluorobenzyl, 3-chlorobenzyl, 2-chlorobenzyl, 3-fluorobenzyl, 2-bromobenzyl, (2-chlorophenyl)propyl, (2-chlorophenyl)pentyl, 3-bromobenzyl, 1-(2-chlorophenyl)propyl, 1-(2-fluorophenyl)ethyl, 1-(2-bromophenyl)ethyl, 1-(2-chlorophenyl)-2-methylpropyl, 1-(4-chlorophenyl)ethyl, methylbenzyl, 2-methoxybenzyl, trifluoromethylbenzyl, 1-(trifluoromethylphenyl)ethyl, cyclohexylmethyl, fluorobenzoylmethyl, fluorobenzoylethyl, thienylmethyl, cyanobenzyl, nitrobenzyl, chlorobenzhydryl, chlorocinnamyl, methoxycarbonylbenzyl, quinoleylmethyl, hydroxybenzyl, 3-phenylprop-2-enyl, 3-indolylethyl, aminobenzyl, chlorobenzyloxy, chlorophenoxyethyl, chlorohydroxybenzyl, chlorophenoxy, fluorobenzoyl, chlorobenzoyl and 1-hydroxyl-1-phenethyl, or the group (b) R<sup>4</sup> represents a radical chosen from phenethyl, 2-fluorobenzyl, 2-bromobenzyl, 2-chlorobenzyl, 3-chlorobenzyl, 4-bromobenzyl, dichlorobenzyl, trifluoromethylbenzyl, methylbenzyl, pyridylmethyl, fluorobenzoylethyl and fluorobenzoylmethyl; for the group (c), R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are chosen from the hydrogen atom and the radicals carboxyl, phenyl, methyl, ethyl, amino, 1-piperidinocarbonyl and hydroxymethyl, and R<sup>3</sup> is chosen from the radicals hexyl, phenethyl, dichlorobenzyl, chlorobenzyl, 1-(chlorophenyl)ethyl, 1-(fluorophenyl)ethyl and trifluorobenzyl and, for the group (d), R<sup>3</sup> or R<sup>4</sup> is chosen from the radicals phenethyl, phenylpropyl and dichlorobenzyl.

4. Compound according to Claim 1 in whose formula R<sup>4</sup>, in combination with the circle drawn with a dotted line, represents two double bonds, R<sup>1</sup> represents a hydrogen atom and R<sup>3</sup> represents a hydrogen atom or a methyl radical.

THIS PAGE IS BLANK

This Page Blank (uspto)

5. Compound according to Claim 4, in whose formula R<sup>3</sup> represents a radical of formula:



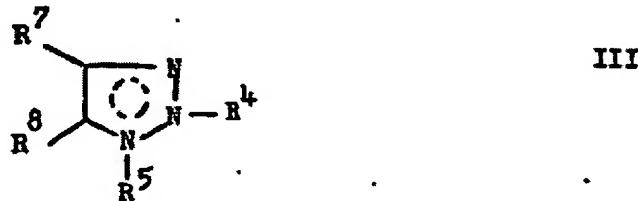
where R<sup>5</sup> represents a hydrogen atom or a radical methyl, ethyl or isopropyl, and, R<sup>6</sup> represents one chlorine atom at position 2, one bromine atom at position 2, one bromine atom at position 3, one chlorine atom at position 4, two chlorine atoms at positions 2 and 3, two chlorine atoms at positions 2 and 5, or two chlorine atoms at positions 2 and 6, however, with the exclusion of 1-(4-chlorobenzyl)-1H-1,2,3-triazole.

6. Compound according to Claim 1, which is chosen from 1-(2-chlorobenzyl)-1H-1,2,3-triazole, 1-[3-(2-chlorophenyl)propyl]-1H-1,2,3-triazole, 1-(3-bromobenzyl)-1H-1,2,3-triazole, 1-(2,4-dichlorobenzyl)-1H-1,2,3-triazole, 1-(2-iodobenzyl)-1H-1,2,3-triazole, 1-(2,3,6-trichlorobenzyl)-1H-1,2,3-triazole, 1-(2,6-dichlorobenzyl)-1H-1,2,3-triazole, 1-(2,5-dichlorobenzyl)-1H-1,2,3-triazole, 1-(2-hydroxybenzyl)-1H-1,2,3-triazole, 1-[1-(2,5-dichlorophenyl)ethyl]-1H-1,2,3-triazole, 1-[1-(2,6-dichlorophenyl)ethyl]-1H-1,2,3-triazole, 1-[1-(2-fluorophenyl)ethyl]-1H-1,2,3-triazole, 1-[1-(2-bromophenyl)ethyl]-1H-1,2,3-triazole, 3-[2-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)ethyl]indole and 1-[1-(2-chlorophenyl)-2-methylpropyl]-1H-1,2,3-triazole.

7. Compound according to Claim 1, which is 1-[1-(2-chlorophenyl)ethyl]-1H-1,2,3-triazole.

8. Method to produce a compound according to Claim 1, where R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> have the meanings indicated in Claim 1, characterized in that:

(1) to prepare a compound in whose formula R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> both represent hydrogen atoms, one decarboxylates a compound of formula:



where each of the symbols R<sup>7</sup> and R<sup>8</sup> independently represents the hydrogen atom or the carboxyl radical, it being understood that at least one represents a carboxyl radical;

(2) one reacts a triazole of formula:

THIS PAGE IS BLANK AND FUDGED

**This Page Blank (uspto)**



where the circle drawn with a dotted line represents two double bonds, and the hydrogen bond is joined to any one of the three nitrogen atoms, with a compound of formula:



where  $R^9$  has the meaning indicated in Claim 1 for  $R^3$ , when  $R^4$  forms with the circle drawn with a dotted line two double bonds, or when  $R^9$  has the meaning indicated in Claim 1 for  $R^4$  when  $R^3$ , in combination with the circle drawn with a dotted line, represents two double bonds, and X represents a chlorine, bromine or iodine atom;

(3) to prepare a compound in whose formula  $R^4$ , in combination with the circle drawn with a dotted line, represents two double bonds and each of the symbols  $R^1$  and  $R^2$  independently represents a hydrogen atom or a radical carboxyl, phenyl, alkyl, 1-piperidinocarbonyl or hydroxyalkyl, one reacts an acetylene of formula:



where each of the symbols  $R^{10}$  and  $R^{11}$  independently represents a hydrogen atom or a radical carboxyl, phenyl, alkyl having 1-4 carbon atoms, 1-piperidinocarbonyl or hydroxyalkyl having 1-4 carbon atoms, with an azide of formula:



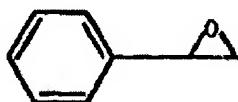
(4) to prepare a compound in whose formula  $R^3$  represents a phenylalkyl radical bearing 1, 2 or 3 amino radicals, one reduces the corresponding derivative including a phenylalkyl radical bearing 1, 2 or 3 nitro radicals;

(5) to prepare a compound in whose formula  $R^3$  represents a phenylalkoxy radical bearing 1, 2 or 3 halogen atoms or phenoxy bearing 1, 2 or 3 halogen atoms, one oxidizes the corresponding derivative comprising a phenylalkyl radical bearing 1, 2 or 3 halogen atoms or phenyl bearing 1, 2 or 3 halogen atoms, respectively, by means of a peracid;

THIS IS A BLANK PAGE

**This Page Blank (uspto)**

(6) to obtain a compound in whose formula R<sup>3</sup> represents a 2-hydroxy-2-phenethyl radical, one reacts an epoxide of formula:



VII

with a triazole of formula IV above;

(7) to obtain a compound in whose formula R<sup>1</sup> represents a carboxyl or 1-piperidinocarbonyl radical and R<sup>2</sup> represents an amino or alkyl radical, while R<sup>4</sup>, in combination with the circle drawn with a dotted line, represents two double bonds, one reacts a compound of formula:



VIII

where R<sup>12</sup> represents an alkoxy radical having 1-4 carbon atoms, hydroxyl or 1-piperidinyl, and R<sup>13</sup> represents an alkyl radical having 1-4 carbon atoms or cyano, with an azide of formula VI above, or

(8) to obtain a compound in whose formula R<sup>3</sup> represents a phenylalkyl radical bearing 1, 2 or 3 hydroxyl radicals, one hydrolyzes the alkoxy carbonyl radical of a triazole whose radical corresponding to R<sup>3</sup> is a phenylalkyl radical bearing 1, 2 or 3 alkoxy carbonyl radicals having 1-6 carbon atoms.

9. Pharmaceutical composition, characterized in that it comprises a triazole according to Claim 1, in combination with a pharmaceutically acceptable vehicle or diluent.

10. Composition according to Claim 9, characterized in that it is in a form which is appropriate for administration by the oral route.

THIS PAGE IS BLANK

**This Page Blank (uspto)**